

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 18, Número 2



2020

EDITORIALES

Abordando las necesidades de salud mental: parte integral de la respuesta al COVID-19 129

T. ADHANOM GHEBREYESUS

Psiquiatría en la era de COVID-19 130

J. UNÜTZER, R.J. KIMMEL, M. SNOWDEN

ARTÍCULOS ESPECIALES

Qué es la resiliencia: un enfoque de neurociencia afiliativa 132

R. FELDMAN

Validez y utilidad de la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP): I. Superespectro de la psicosis 151

R. KOTOV, K.G. JONAS, W.T. CARPENTER ET AL

PERSPECTIVAS

La aplicación de la ciencia de la implementación a la salud mental comunitaria 173

L.B. DIXON, S.R. PATEL

Salud mental en la escuela: un componente necesario en las políticas y planes de salud mental juvenil 174

S. KUTCHER, Y. WEI

Psiquiatría intergeneracional: una nueva mirada a una poderosa perspectiva 175

C.S. DUARTE, C. MONK, M.M. WEISSMAN ET AL

Enfoques experimentales para la desconexión social en la comunidad: ¿podemos aprender de la investigación de la esquizofrenia? 177

M.F. GREEN, J. LEE, J.K. WYNN

FORUM - EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA LEGALIZACIÓN DEL USO RECREATIVO DEL CANNABIS EN LA SALUD PÚBLICA

Evaluación de los impactos de la legalización del uso recreativo del cannabis en la salud pública: la experiencia de Estados Unidos 179

W. HALL, M. LYNKEY

COMENTARIOS

Considerando el impacto de la legalización del cannabis no medicinal en la salud y el bienestar social 187

B. FISCHER, C. BULLEN, H. ELDER ET AL

Legalizar o no legalizar el cannabis, ¿esa es la cuestión! 188

M. DI FORTI

Mapear y reducir los riesgos para la salud por la legalización del consumo recreativo de cannabis: una llamada a la sinergia entre investigación y política 189

E. HOCH, V. LORENZETTI

La legalización del cannabis recreativo representa una oportunidad para reducir los daños de la industria del cannabis medicinal de Estados Unidos 191

K. HUMPHREYS, C.L. SHOVER

Cannabis y salud pública: un experimento global sin control 192

J. REHM, J. MANTHEY

Reflexiones sobre la legalización del cannabis y la equidad social 194

B. KILMER, E. KILMER NEEL

Los efectos de la legalización del cannabis recreativo pueden depender del modelo político 195

R. QUEIROLO

Legalización del consumo recreativo de cannabis: un prometedor viaje hacia lo desconocido 196

J.C. VAN OURS

Evaluación de los efectos del consumo de cannabis sobre la salud pública: ¿puede la legalización mejorar la base de evidencia? 197

M. HICKMAN, L.A. HINES, S.H. GAGE

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Asociación de estados precedentes de riesgo de psicosis y trastornos mentales no psicóticos con la incidencia de psicosis clínica en la población general: un estudio prospectivo en la cohorte de NEMESIS-2 199

S. GULOXSUZ, L.K. PRIES, M. TEN HAVE ET AL

El factor general de psicopatología: comparación con el factor general de inteligencia respecto a magnitud y validez predictiva 206

E. PETTERSSON, H. LARSSON, B.M. D'ONOFRIO ET AL

Seguridad de 80 antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos contra el déficit de atención/hiperactividad y estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos: una meta-revisión sistemática a gran escala de 78 efectos adversos 214

M. SOLMI, M. FORNARO, E.G. OSTINELLI ET AL

Estadificación clínica transdiagnóstica de la salud mental en jóvenes: una primera declaración de consenso internacional 233

J.L. SHAH, J. SCOTT, P.D. MCGORRY ET AL

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 18, Número 2  2020

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: H. Herrman (Australia), A. Javed (UK/Pakistan), R.A. Kallivayalil (India), A. Soghoyan (Armenia), M. Takeda (Japan), 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), 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 (Israel), N. Sartorius (Switzerland), A. Tasman (USA), S. Tyrano (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

Abordando las necesidades de salud mental: parte integral de la respuesta al COVID-19

COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2). Aunque los gobiernos en todo el mundo están actuando para contener y acabar con esta pandemia, la presión sobre los sistemas sanitarios, sociales y económicos en todos los países no tiene precedente.

La pandemia del COVID-19 no solo es una amenaza para la salud física; también afecta la salud mental. Durante una crisis es natural que los individuos sientan temor, tristeza y ansiedad. De hecho, el temor al virus se está propagando incluso más rápido que el propio virus. En la crisis actual, las personas pueden tener miedo a enfermar y morir, perder sus medios de vida y sus seres queridos, y ser socialmente excluidos y separados de sus familias y cuidadores. Quienes resultan positivos en las pruebas para COVID-19 tienen que afrontar la ansiedad por su estado, malestar físico, separación de seres queridos, aislamiento y, posiblemente, estigma.

Muchas personas en el mundo están sufriendo por la pérdida de sus medios de vida y oportunidades. Quienes tienen seres queridos afectados por el COVID-19 se enfrentan a la preocupación y separación. Algunas personas recurren al alcohol, a las drogas o a conductas potencialmente adictivas como juegos y apuestas. La violencia doméstica ha aumentado. Por último, las personas que experimentan la muerte de un familiar a causa del COVID-19 pueden no tener la oportunidad de estar físicamente presentes en sus últimos momentos, o de celebrar los funerales conforme a su tradición cultural, lo que puede perturbar el proceso de duelo¹.

Los trabajadores de primera línea, sobre todo el personal sanitario, están jugando un papel crucial en combatir la pandemia y salvar vidas. Están sujetos a un estrés excepcional, afrontando mayores cargas de trabajo, y están confrontando gran sufrimiento y elevadas tasas de mortalidad. Algunos se ven forzados a situaciones de triaje que pueden generar dilemas éticos con repercusión traumática. Su estrés se complica por el riesgo de infectarse, pues en muchos centros se carece de suficiente equipo de protección personal. Tristemente, se han reportado casos de estigma social hacia quienes trabajan con personas con COVID-19, aunque lo que necesitan es el apoyo de todos².

La adversidad no es solo un potente factor de riesgo para los problemas de salud mental a corto plazo como se señaló antes, sino también para los trastornos mentales y de comportamiento, como depresión, trastorno por estrés postraumático y trastorno por consumo de alcohol³. Durante el brote epidémico de SARS de 2003 en Asia, las personas afectadas experimentaron altos grados de estrés postraumático. Las que se habían sometido a cuarentena, o que trabajaban en lugares de alto riesgo como las salas de asistencia para pacientes con SARS, o que tenían amigos o familiares cercanos que contrajeron SARS, tenían muchas más probabilidades de presentar problemas de salud mental⁴. Está claro que los sistemas de salud mental en todos los países necesitan fortalecerse para hacer frente al impacto del COVID-19.

Hay estudios de diferentes países y literatura científica que indican que la enfermedad por COVID-19 se asocia cada vez más a manifestaciones mentales y neurológicas, como delirio, al igual que ansiedad, trastornos del sueño y depresión⁵. Además, COVID-19

probablemente exacerbará trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias preexistentes, y a la vez limitará el acceso a quienes necesitan de los servicios. En muchos países, los servicios de salud mental comunitarios han dejado de funcionar. Sin embargo, más del 20% de los adultos mayores de 60 años padece trastornos mentales o neurológicos subyacentes, lo que representa una gran proporción de personas con enfermedad grave por COVID-19. Los centros de asistencia prolongada para personas con trastornos de salud mental (por ejemplo, hospitales psiquiátricos y hogares para personas con demencia) son lugares donde las infecciones pueden ser especialmente difíciles de controlar. Los cuidados y la protección de los derechos humanos de los residentes de estos centros deben formar parte de toda respuesta de emergencia en salud pública⁶.

Es vital abordar las emergencias de salud mental y salud pública. Ambas son cruciales en el movimiento hacia la cobertura universal de salud. Como se expresa a través del principio: “No hay salud sin salud mental”, la salud mental deficiente se asocia a una reducción del cumplimiento de las intervenciones de salud física⁷. Una perspectiva psicosocial ayuda a mejorar cualquier programa de emergencia, incluyendo los de salud pública. En dichas emergencias, los factores psicológicos en la población afectada desempeñan un papel clave en su disponibilidad para cumplir con las medidas de salud pública. Cualquier éxito en abordar la ansiedad y sufrimiento de las personas, facilitará la voluntad y capacidad para seguir la orientación relevante establecida por las autoridades en salud pública.

En la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Departamento de Salud Mental y Consumo de Sustancias está colaborando con diferentes pilares de la respuesta al COVID-19, en la Organización, para elaborar mensajes públicos y promover la integración del apoyo a la salud mental y psicosocial (MHPSS) en el esfuerzo de respuesta al COVID-19. El MHPSS es un área de trabajo transversal de todos los sectores en todas las emergencias, y un área de trabajo transversal en la salud y en la respuesta a las emergencias de salud pública. La OMS también copreside el Grupo de Referencia para la Salud Mental y Apoyo Psicosocial en Circunstancias de Emergencia del Comité Permanente entre Organismos (IASC), una colaboración entre la OMS, otras agencias de las Naciones Unidas, la Cruz Roja y el movimiento de la Media Luna Roja, así como organizaciones internacionales no gubernamentales que orientadas a la asistencia humanitaria.

La OMS, en colaboración con sus socios, ha proporcionado orientación para MHPSS y mensajes de sensibilización, que se han traducido a más de 30 idiomas y que se están difundiendo ampliamente. Incluye, por ejemplo, la *Nota Informativa Provisional sobre Cómo Abordar los Aspectos Psicosociales del Brote del COVID-19 del IASC*⁸ y la *Guía sobre Consideraciones de Salud Mental y Psicosociales durante el Brote del COVID-19 de la OMS*¹, como parte de la orientación técnica para la comunicación de riesgos y participación comunitaria para la respuesta al COVID-19.

Asimismo, la OMS y sus asociados están preparando una amplia gama de materiales, que comprenden mensajes específicos sobre el afrontamiento para personas vulnerables, incluidos niños⁹ y adultos mayores, una guía clínica sobre manifestaciones mentales y neuro-

lógicas del COVID-19, la adaptación de herramientas ya existentes de salud mental y psicosocial de la OMS al contexto del COVID-19, y la continuación y adaptación de los servicios esenciales de salud mental y psicosociales en entornos de desarrollo y asistencia humanitaria durante la pandemia de COVID-19.

Las emergencias humanitarias pueden resultar un impulso efectivo para fortalecer la asistencia psiquiátrica comunitaria¹⁰, como parte del objetivo general de cobertura sanitaria universal. Las estrategias identificadas por la OMS guiarán las iniciativas para fortalecer la asistencia psiquiátrica en países que se recuperan del COVID-19. Estas consisten en: a) planificar la sostenibilidad a largo plazo desde el inicio; b) abordar las amplias necesidades de salud mental de la población; c) respetar el papel central del gobierno; d) comprometer organizaciones profesionales nacionales; e) garantizar la coordinación efectiva entre los organismos; f) revisar los planes y políticas de salud mental como parte de la reforma; g) fortalecer el sistema de salud mental de forma integral; h) invertir en personal sanitario; i) utilizar proyectos de demostración con el fin de recaudar fondos para una reforma más amplia; y j) invertir en la defensa para mantener el impulso para el cambio. Esta estrategia también vincula la *Iniciativa Especial para la Salud Mental: Cobertura Sanitaria Universal para la Salud Mental, de la OMS*¹¹, que ayudará a mejorar el acceso a los servicios de salud mental.

Nuestro enfoque en la salud mental es integral; no solo se centra en responder a la actual crisis y en la recuperación después de la crisis, sino también en la preparación y disponibilidad de servicios en los diferentes países antes de la próxima emergencia mediante el apoyo a países para establecer servicios de salud mental comunitarios para todos en todas partes. Salud para Todos significa tener siste-

mas sanitarios fuertes, y los sistemas sanitarios fuertes son sistemas sanitarios resilientes.

Tedros Adhanom Ghebreyesus

Director General, World Health Organization

1. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. Geneva: World Health Organization, 2020.
2. International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, UNICEF, WHO. Social stigma associated with COVID-19. A guide to preventing and addressing social stigma. Geneva: International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, 2020.
3. Dohrenwend B. *J Health Soc Behav* 2000;4:1-19.
4. Wu PFY. *Can J Psychiatry* 2009;54:302-11.
5. Carvalho PMM, Moreira MM, de Oliveira MNA et al. *Psychiatry Res* 2020; 286:112902.
6. World Health Organization. Interim guidance infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19. Geneva: World Health Organization, 2020.
7. Prince M, Patel V, Saxena S et al. *Lancet* 2007;370:859-77.
8. Inter-agency Standing Committee. Interim briefing note addressing mental health and psychosocial aspects of COVID-19 outbreak. Geneva: Inter-agency Standing Committee, 2020.
9. Inter-agency Standing Committee. My hero is you, story book for children on COVID-19. Geneva: Inter-agency Standing Committee, 2020.
10. World Health Organization. Building back better: sustainable mental health care after emergencies. Geneva: World Health Organization, 2013.
11. World Health Organization. The WHO special initiative for mental health (2019-2023): universal health coverage for mental health. Geneva: World Health Organization, 2020.

DOI:10.1002/wps.20768

(Adhanom Ghebreyesus T. *Addressing mental health needs: an integral part of COVID-19 response. World Psychiatry* 2020;19:129-130)

Psiquiatría en la era de COVID-19

En tan solo pocos meses, el COVID-19 ha infectado a millones, ha matado a más de 200.000, ha perturbado las vidas de prácticamente todos y ha causado enorme ansiedad, trauma y dolor. Como psiquiatras, estamos acostumbrados a ayudar a personas que han sufrido traumas y pérdidas. Algunos de nosotros hemos atendido a supervivientes de desastres, pero pocos hemos experimentado una pandemia global que amenaza nuestras vidas. Ninguno de nosotros estaba preparado para esta crisis, y reconocemos que las observaciones y adaptaciones sobre las que escribimos aquí pueden no resistir el paso del tiempo.

¿Qué sabemos sobre los efectos de las pandemias en la salud mental y qué pueden hacer los psiquiatras para ayudar? Los estudios de brotes epidémicos anteriores¹ sugieren tasas elevadas de estrés y ansiedad agudos entre la población, pacientes y personal sanitario. Un estudio reciente del personal de atención médica en China demostró tasas elevadas de depresión y ansiedad, especialmente entre los que están en primera línea². En nuestra propia experiencia, hemos visto un aumento del estrés en individuos con trastornos de salud mental o consumo de sustancias preexistentes, que pueden estar socialmente aislados y tener menor acceso a sus programas de tratamiento o sistemas de apoyo habituales.

También hemos observado nuevos síntomas psiquiátricos en individuos que experimentan estrés, ansiedad o dolor como resultado de la pandemia. Algunos experimentan pérdidas en circunstancias traumáticas, como no poder despedirse de los seres queridos moribundos o la imposibilidad de ofrecer entierros adecuados. El distanciamiento físico puede ayudar a retrasar la propagación del virus, pero conocemos los riesgos asociados con el aislamiento social. Esto puede representar un gran desafío para las personas mayores, pobres, o sin

acceso a teléfonos o a internet. Junto con el aislamiento, podemos experimentar una pérdida de estructura, mayor tiempo para la cavilación ansiosa y limitadas oportunidades para la adaptación activa.

El personal sanitario de primera línea está experimentando estrés y ansiedad graves mientras atienden a pacientes en circunstancias difíciles, luchando contra una enfermedad para la que no tenemos cura, a menudo con un equipo limitado. Están agotados y dando lo mejor de sí, pero los pacientes siguen muriendo. Los médicos también deben preocuparse por su propia salud y por el riesgo de llevar una enfermedad mortal a sus familias en casa. Estas experiencias pueden tener consecuencias emocionales y funcionales duraderas³.

Cada uno de nosotros tiene algún riesgo de contraer este virus letal, pero algunos son más vulnerables, y todavía se aplican los determinantes sociales tradicionales de la salud. Las desigualdades históricas que favorecen las tasas de enfermedades crónicas en personas de color, que sufren de pobreza y de alfabetización en salud, pueden desempeñar un papel en las tasas diferenciales de infección y muerte. Los individuos cuyos medios de vida y capacidad para obtener alimento y refugio se han visto reducidos, pueden sufrir las consecuencias a largo plazo de esta pandemia⁴; y aquellos con trastornos de salud mental previos pueden tener mayor riesgo de desarrollar trastorno por estrés postraumático o pensamientos suicidas^{5,6}.

Nuestros hospitales fueron de los primeros en EE.UU. en atender a pacientes con COVID-19. Hemos realizado una serie de cambios en nuestros programas clínicos y estamos hablando con colegas nuestros de todo el mundo para aprender unos de otros y apoyarnos mutuamente. Hemos transferido rápidamente nuestras consultas externas programadas a la teleasistencia, pasando de una teleasistencia casi nula en el hogar a realizar el 90% de nuestras visitas de esta manera.

La teleasistencia permite a nuestros profesionales clínicos trabajar de manera segura desde su casa, donde también pueden cuidar a miembros de la familia, como niños que no están en la escuela.

La psiquiatría intrahospitalaria se diferencia fundamentalmente de la medicina hospitalaria en que la atención en las unidades psiquiátricas tiene lugar fuera de la habitación en un entorno grupal y de entorno, mientras que los cuidados en las salas de atención médica se realizan dentro de la habitación del paciente. Esto aumenta enormemente el riesgo de propagación del COVID-19 entre pacientes psiquiátricos y el personal. Hemos desarrollado protocolos para efectuar detección sistemática de todos los pacientes existentes y nuevos en nuestras unidades de hospitalización para COVID-19, y estamos llevando a cabo pruebas de vigilancia del personal que ha estado expuesto.

Los protocolos iniciales exigían trasladar a todos los pacientes positivos para COVID-19 a unidades médicas designadas. Sin embargo, la gravedad de los síntomas conductuales de algunos pacientes geriátricos y de pacientes más jóvenes agitados nos obligó a formular protocolos para tratar a estos pacientes en nuestras unidades de psiquiatría, en secciones designadas como zonas calientes de COVID-19, donde podemos mantener entornos seguros mediante el uso cuidadoso de barreras y equipo de protección personal. Debido a que algunas instalaciones psiquiátricas independientes luchan con el cuidado de los pacientes con COVID-19, planeamos incrementar nuestra capacidad de camas de hospital y hemos simplificado el proceso para trasladar a pacientes psiquiátricos de la sala de urgencias con el fin de hacer espacio para el repunte previsto de pacientes con COVID. En nuestros servicios de enlace con la consulta, hemos tratado de preservar el equipo de protección personal y limitar la exposición del personal utilizando modalidades como la consulta por teleconferencia.

En nuestra organización, hasta ahora no se les ha pedido a los psiquiatras que se vuelvan a desplegar fuera de ámbitos de asistencia sanitaria conductual. En cambio, nos hemos centrado en expandir nuestros servicios para ayudar mejor a nuestros colegas de atención médica. Casi 100 miembros de nuestra facultad de psiquiatría se han ofrecido como voluntarios para brindar apoyo en salud mental a unos 20.000 miembros del personal sanitario en nuestra organización. También hemos desarrollado un servicio de consulta psiquiátrica en el que los psiquiatras ofrecen consulta a médicos de atención primaria y otros profesionales de la salud que atienden a pacientes con problemas de salud mental o por consumo de sustancias en cualquier parte del estado de Washington, un área que es cuatro veces el tamaño de los Países Bajos o aproximadamente la mitad del tamaño de Italia. Nuestras llamadas provienen de clínicas de aten-

ción primaria y salud comunitaria, cárceles, hospitales de campaña temporales, centros de recuperación y refugios.

Reflexionando un momento sobre estos cambios, nos sentimos humildes e impresionados por cómo todas las personas se han unido para hacer frente a este desafío. Después de superar la conmoción y el miedo iniciales, hemos aprendido que, como psiquiatras, podemos cuidar a nuestros pacientes que, en este momento, están tremendamente vulnerables, asistir a los nuevos pacientes que están gravemente estresados y traumatizados por esta crisis, y brindarles un apoyo importante a nuestros colegas sanitarios en primera línea. Todavía no sabemos qué vendrá después ni cuánto tiempo tendremos que soportar esta crisis, pero nos estamos preparando para lo que probablemente será un maratón más que un esprint.

Todos estamos aprendiendo mucho. Estamos aprendiendo sobre nuestra impresionante interconectividad a nivel local e incluso global. Estamos viendo que las personas son más tolerantes entre sí, más compasivas, y más flexibles. Vemos personas que pasan más tiempo con sus familias, lo que puede ser bueno para algunos y estresante para otros. Estamos aprendiendo lo que es verdaderamente esencial y que se puede hacer una gran cantidad de trabajo desde casa, aunque esto puede no ser tan cierto para aquellos que son pobres o que están en desventaja. Por último, estamos aprendiendo el valor del lavado de manos, incluso en los servicios de salud mental donde tradicionalmente no hemos sido buenos en la adopción de esta práctica vital de salud. Y estamos notando que el planeta debe estar sonriendo mientras viajamos y contaminamos menos. Esperamos que cada uno de ustedes esté bien y lo invitamos a compartir sus enseñanzas y esperanzas con nosotros mientras afrontamos juntos el futuro.

Jürgen Unützer¹, Ryan J. Kimmel^{2,3}, Mark Snowden^{3,4}

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington, Washington, WA, USA; ²University of Washington Medical Center, Seattle, WA, USA; ³Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁴Harborview Medical Center, Seattle, Washington, WA, USA

1. Mak IW, Chu CM, Pan PC et al. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:318-26.
2. Lai J, Ma S, Wang Y et al. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203976.
3. McAlonan GM, Lee AM, Cheung V et al. *Can J Psychiatry* 2007;52:241-7.
4. Tsujiuchi T, Yamaguchi M, Masuda K et al. *PLoS One* 2016;11:e0151807.
5. Fernandez CA, Vicente B, Marshall BD et al. *Int J Epidemiol* 2017;46:440-52.
6. Brown LA, Fernandez CA, Kohn R et al. *J Affect Disord* 2018;230:7-14.

DOI:10.1002/wps.20766

(Unützer J, Kimmel RJ, Snowden M. *Psychiatry in the age of COVID-19. World Psychiatry* 2020;19:130-131)

Qué es la resiliencia: un enfoque de neurociencia afiliativa

Ruth Feldman

Interdisciplinary Center, Herzliya, Israel; Yale Child Study Center, University of Yale, New Haven, CT, USA

La resiliencia –un tema clave en la ciencia y la práctica clínica– todavía carece de una conceptualización clara que integre sus características evolutivas y específicas del ser humano, se abstiene del enfoque exclusivo en la fisiología del miedo, incorpora un enfoque de desarrollo y, lo más importante, no está basada en la negación (es decir, la ausencia de síntomas después del trauma). Partiendo de la condición inicial de los mamíferos, cuyo cerebro madura en el contexto del cuerpo y el comportamiento de cuidado de la madre, planteamos que los sistemas y procesos que participan en la adaptación del cerebro a la ecología social y la adaptación a sus dificultades marcan la formación de la resiliencia. Estos incluyen el sistema de oxitocina, el cerebro afiliativo y la sincronía bioconductual, todos caracterizados por una gran flexibilidad a través de la filogénesis y ontogénesis. Se exponen tres características centrales de la resiliencia: plasticidad, socialidad y significado. Se describen los mecanismos de socialidad mediante los cuales la acción coordinada respalda la diversidad, la resistencia y la adaptación en la evolución animal. La sincronía bioconductual de los humanos madura desde la conducta materna sintonizada en el postparto a las relaciones de empatía adulto-adulto, toma de perspectiva e intimidad, y se extiende desde la relación madre-hijo a otros vínculos afiliativos a lo largo de la vida, trazando una trayectoria fundamental en el desarrollo de la resiliencia. Los hallazgos de tres cohortes de alto riesgo, cada una de las cuales aprovecha una interrupción distinta del vínculo materno- infantil (prematurnidad, depresión materna y estrés/trauma a una edad temprana), y con seguimiento desde el nacimiento hasta la adolescencia/juventud, demuestran cómo los componentes neurobiológicos de la afiliación confieren resiliencia y conforman de forma única el cerebro social.

Palabras clave: Resiliencia, sistema de oxitocina, cerebro afiliativo, sincronía bioconductual, relación madre-hijo, neurobiología de la afiliación, socialidad, plasticidad, significado.

(Feldman R. What is resilience: an affiliative neuroscience approach. *World Psychiatry* 2020;19:132–150)

La resiliencia, generalmente definida como un resultado positivo pese a la adversidad¹⁻³, probablemente es el objetivo final de la madurez humana y el objetivo más importante ciencia de prevención e intervención. Las personas que son capaces de afrontar las adversidades de la vida con coraje y perseverancia, mantienen una actitud positiva en circunstancias difíciles, disfrutan tanto de vínculos íntimos como de un círculo social más amplio, expresan empatía y compasión hacia los infortunios de los demás, fomentan el trabajo y un sentido de mediación hacia los objetivos autónomos a largo plazo, viven una vida de creatividad, vitalidad y significado, y están libres de síntomas debilitantes pese a la adversidad temprana o al trauma actual, definen el sello distintivo del logro humano y el objetivo principal del esfuerzo clínico desde Freud. Por consiguiente, es sorprendente que, pese a décadas de investigación, todavía no se haya formulado una perspectiva bioconductual integral sobre la resiliencia.

El trabajo empírico actual en torno a la resiliencia generalmente se enfoca en la neurobiología del estrés y la regulación del miedo, o emplea investigación epidemiológica/clínica después del trauma. En ambas vertientes, la resiliencia se conceptualiza como la “ausencia de síntomas” o el “mantenimiento de la salud mental” tras la adversidad o el trauma⁴. Un panel interdisciplinario reciente⁵, si bien enfatizó la necesidad urgente de cambiar el enfoque de la psicopatología a la resiliencia en el campo de la salud mental, y destacó la inmensa carga económica y el sufrimiento personal causados por los trastornos relacionados con el estrés, llegó a la conclusión de que la resiliencia solo puede definirse *ex post facto* después de que el trauma haya pasado y algunas personas no hayan sucumbido y permanezcan asintomáticos.

Desde una perspectiva científica, tal posición es problemática. Sin una definición clara de un constructo, la evidencia empírica no se puede acumular ni puede guiar el esfuerzo de intervención. En particular, es crítico identificar si la resiliencia implica procesos que impiden el deterioro tras una agresión física o mental, o que de manera singular fomentan la fortaleza y la resistencia^{6,7}.

La psicología positiva se enfocó en la resiliencia como un componente clave del bienestar⁸ y lanzó el bien conocido entrenamiento de resiliencia en el ejército de Estados Unidos⁹. Algunos aspectos de la resiliencia también se hacen eco de los escritos de los psicoanalistas post-freudianos que enfatizan el funcionamiento, el crecimiento y aspectos relacionados del yo y su integración en el medio social, como en Sullivan¹⁰, Fromm¹¹ y Erickson¹²; en el trabajo de Maslow¹³ sobre la autorrealización; y en las formulaciones de la psicología humanista¹⁴. No obstante, dichos autores no se enfocaron en la resiliencia *per se* sino en el crecimiento personal, no integraron la investigación sistemática en sus modelos y no incorporaron hallazgos neurobiológicos en sus conceptualizaciones, ni siquiera negaron la relevancia de ninguna evidencia neurocientífica^{15,16}. No se ha construido un modelo de resiliencia específico humano, que por una parte esté atento a la realidad interna y a las facultades superiores del hombre, pero por otra, se base en modelos evolutivos e incorpore hallazgos neurocientíficos en sus conceptos centrales.

Hay dos aspectos importantes que pueden complicar más la elaboración de un modelo bioconductual integral de la resiliencia humana. En primer lugar, dado que la mayor parte del esfuerzo actual está dirigido hacia la comprensión de los fundamentos neurobiológicos de los trastornos mentales, la investigación en psiquiatría generalmente se ha centrado en características que fácilmente se pueden evaluar desde una perspectiva interespecie. Esto ha dado lugar a un enfoque casi exclusivo en la neurobiología del miedo: los procesos neuronales, endocrinos, genéticos y moleculares que sostienen la respuesta al miedo y permiten el manejo del estrés^{4,17-21}. En consecuencia, los estudios suelen utilizar paradigmas relacionados con el estrés entre especies, particularmente el condicionamiento del miedo, y esto ha resultado en una visión de la resiliencia centrada en el miedo^{22,23}.

En segundo lugar, a menudo se ha carecido de un verdadero enfoque en el desarrollo como un componente central en la comprensión de la salud mental, particularmente la resiliencia, pese al

hecho de que todos los modelos del yo son, en esencia, de desarrollo (es decir, describen la progresión en etapas desde estados inmaduros a maduros). Los individuos resilientes no solo nacen, sino que son (críticamente) criados. Se ha defendido²⁴ que, a fin de estudiar la resiliencia, debemos efectuar seguimiento a los niños desde la infancia y durante periodos prolongados para detectar marcadores biológicos, conductuales y sociales específicos de la edad que guíen a los niños hacia una trayectoria resiliente. Sin embargo, tal esfuerzo longitudinal es extremadamente raro.

Estos dos problemas han dado lugar a un punto de vista unilateral bastante limitado de la resiliencia. Cuando se les preguntó, en un debate sobre resiliencia, “¿acerca de qué ha cambiado su opinión...?”, un panel de investigadores líderes de opinión²⁵ señalaron como el tema principal por el que habían cambiado de opinión, el estrecho enfoque en la fisiología del miedo y la neurobiología del estrés en la teoría e investigación de la resiliencia.

Una nueva conceptualización de la resiliencia debe basarse en la evolución, permitir una minuciosa investigación interespecie y sentar las bases para una recolección meticulosa de datos que prueben su expresión específica a través de diferentes etapas del desarrollo, contextos y trastornos psicopatológicos. Lo que es más decisivo para la ciencia, es que debe ser verificable (es decir, susceptible de prueba y falsabilidad).

A continuación, proponemos un modelo de resiliencia basado en la neurobiología de la afiliación, que ofrece una conceptualización bioconductual, basada en la evolución y sensible al desarrollo, que no está elaborado sobre la neurobiología del miedo por un lado ni sobre la consecución de la felicidad por el otro. Nuestro modelo tiene en cuenta la condición fundamental de los mamíferos, cuyo cerebro madura en el contexto del cuerpo y el comportamiento cuidador de la madre, y sostiene que la maduración de todos los procesos neurobiológicos que fomentan la resiliencia está integrada en las disposiciones que ofrece el cuerpo de la madre y los cuidados típicos de la especie.

Además, el modelo plantea que cualquier comprensión de la resiliencia debe considerar la dependencia inicial del lactante de su madre, y el inmenso impacto que esta dependencia tiene en la estructura y la función del cerebro. Los mamíferos jóvenes nacen con un cerebro inmaduro, y su cerebro se conforma por el cerebro materno maduro a través de la proximidad física, la lactancia y el ensamblaje de cuidados bien adaptados característicos de cada especie a través de procesos que proporcionan regulación externa de la madre a su cría de una forma específica en cada sistema^{26,27}.

Dicha regulación externa del cerebro inmaduro por parte del cerebro maduro traza el mecanismo central del desarrollo del cerebro en mamíferos y funciona para ajustar los sistemas neurobiológicos y conductuales del niño a la vida dentro de la ecología social y de sus características singulares^{28,29}. Planteamos que la adaptación del cerebro del lactante a la vida, dentro del nicho ecológico y de sus distintivas dificultades, marca *la verdadera esencia de la resiliencia* y que los procesos que participan en dicha sintonía definen qué “es” la resiliencia y deberían convertirse en el foco de la teoría y la investigación sobre la resiliencia.

COMPONENTES CENTRALES DE LA NEUROBIOLOGÍA DE LA AFILIACIÓN

Nuestro modelo se basa en tres componentes centrales de la neurobiología de afiliación: el sistema de oxitocina, el cerebro afiliativo y la sincronía bioconductual.

Oxitocina

El antiguo sistema de la oxitocina, que evolucionó hace unos 500 millones de años, funcionaba para mediar la respuesta de los organismos a los desafíos ambientales al respaldar la regulación de las funciones básicas de la vida, como la conservación de agua, la termorregulación y el equilibrio energético a través de la escala filogenética^{31,32}. De ahí su participación inicial en la resistencia, la adaptación organismo-ecología y la resiliencia.

Con la evolución de los mamíferos, la oxitocina se ha incorporado en el parto y la lactancia. En el caso de mamíferos jóvenes, el vínculo madre-hijo se ha convertido en el contexto clave para la maduración de los sistemas que respaldan la reducción del estrés³². Las funciones de mantenimiento de la vida ya no se desarrollan en el contexto del grupo, como en los peces o las hormigas, sino en la intimidad de la “día de lactancia”, a través de provisiones integradas en el cuerpo de la madre.

En los mamíferos, el sistema de oxitocina se convirtió en la clave de los mecanismos de resiliencia por afiliación, donde la solidez, la plasticidad y la tolerancia a la adversidad ecológica se logran mediante el contacto social en procesos que abarcan de una sola célula a las comunidades culturales humanas^{29,33}. En general, el papel de la oxitocina en la resiliencia proviene de tres fuentes, asociadas con su participación en la plasticidad neuronal, la socialidad y la inmunidad.

La oxitocina está implicada en la *plasticidad neuronal* a nivel molecular, celular y de ensamblaje de redes³⁴⁻³⁶. Las neuronas de oxitocina pueden co-expresarse simultáneamente con varios neurotransmisores, incluyendo dopamina, serotonina y opioides. Las neuronas que expresan oxitocina comprenden una amplia variedad de tipos celulares, como las interneuronas GABAérgicas, las células piramidales glutamatérgicas y otras células peptidérgicas^{34,37,38}. La oxitocina integra cerebro y periferia, incorpora entradas epigenéticas masivas y está particularmente relacionada con las experiencias de apego^{39,40}. Aumenta la plasticidad en la red del hipocampo para aumentar la prominencia del objetivo de fijación⁴¹, y las experiencias de fijación conforman la disponibilidad de los receptores de oxitocina⁴².

El modo de liberación pulsátil de la oxitocina es particularmente importante para la plasticidad neural, por la cual conforma los sistemas neurobiológicos dependientes del entorno⁴³. Su liberación pulsátil coordina el nacimiento de acuerdo con las condiciones ambientales favorables, trazando la primera integración del cerebro y el entorno en la vida humana⁴⁴. Su aumento durante el parto provoca que la señalización del ácido gamma-aminobutírico (GABA) cambie de excitador a inhibidor, sincronizando las neuronas hipocámpicas del feto con la transición de la vida prenatal a la posnatal^{45,46}, estableciendo el equilibrio de excitación-a-inhibición de por vida. El equilibrio óptimo de excitación e inhibición es fundamental para el funcionamiento adaptativo y refuerza el efecto de “periodo sensitivo”, que es decisivo para la robustez de todos los organismos vivos⁴⁷.

La oxitocina desempeña un papel clave en la *socialidad*. Los sistemas neuronales que permiten el apego y la unión evolucionaron a través de la sensibilidad de la oxitocina a los elementos recurrentes en el medio ambiente, confiriendo a la madre y su entorno un valor de incentivo⁴⁸⁻⁵⁰. La disponibilidad de oxitocina en los centros límbicos guía a los lactantes a preferir las señales asociadas con su madre, lo que conduce a la formación de apegos específicos de día^{51,52}. Durante los primeros días posteriores al nacimiento, los receptores de oxitocina se conectan a señales sociales específicas

a través de enlaces de la oxitocina con el sistema de recompensa dopaminérgico del cerebro^{53,55}, vías olfativa-amígdala^{56,57}, inervación de las cortezas sensoriales⁵⁴ y agudización de la relación señal/ruido en las células piramidales del hipocampo⁵⁸. Estos programan la percepción social, las preferencias y la memoria del cerebro, y los conectan con el objetivo de apego.

La oxitocina apoya la integración de los individuos en grupos sociales^{59,60}. A lo largo de la evolución, se ha implicado en funciones sociales: en el movimiento rítmico de cortejo en los nematodos⁶¹, los procesos sociales en gusanos⁶², la selección de pareja y formación de bandadas en aves⁶³, la vinculación exclusiva en animales de pastoreo⁶⁴, y la afiliación social en roedores⁶⁵, primates⁶⁶ y humanos^{29,67}. Las restricciones evolutivas condujeron a este sistema flexible dependiente del entorno a dirigir a los jóvenes a vincularse con sus padres, funcionar dentro de su ecología social y participar en la estructura social de sus especies⁶⁴. Cabe destacar que el mayor apoyo social y un sentido de pertenencia al grupo social se han asociado repetidamente con mayor resiliencia⁶⁸⁻⁷⁰.

El sistema de oxitocina del lactante está conformado por los cuidados. Estudios en animales indican que el comportamiento materno programa la disponibilidad del receptor de oxitocina en el cerebro⁷¹; y estudios longitudinales en humanos muestran que la oxitocina periférica es programada por la paternidad sensible que se experimenta repetidamente durante la infancia⁷²⁻⁷⁴. La oxitocina induce un estado fisiológico de quiescencia que permite la participación en el mundo sin temor y estimula el deseo de contacto social a través de sus vínculos con la dopamina en las neuronas estriatales⁷⁵⁻⁷⁷. Este estado único proporciona la base para la sensación de seguridad del individuo sobre la cual puede desarrollarse la resiliencia.

Por último, la oxitocina desempeña un rol importante en la funcionalidad del sistema inmune. Estudios en humanos muestran asociaciones entre oxitocina y biomarcadores inmunes^{78,79}. En el cultivo celular, la oxitocina reduce el estrés oxidativo y la secreción de interleucina-6 (IL-6) de los macrófagos estimulados⁸⁰. *In vivo*, disminuye las citocinas inflamatorias, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ⁸¹. Durante los periodos de formación de vínculos, incluido el periodo de convertirse en padre y enamorarse, tanto la oxitocina como la IL-6, un biomarcador inmune, aumentan su actividad⁸², y la oxitocina está implicada en una curación más rápida de heridas⁸³. Recientemente, se descubrió que una bacteria intestinal productora de oxitocina (*Lactobacillus reuteri*) desempeña un papel en la resiliencia, el control del estrés y la curación más rápida de heridas en el huésped, sugiriendo no solo un eje adicional intestino-cerebro en la producción de oxitocina, sino también un vínculo microbioma-huésped que favorece la resiliencia⁸⁴.

El cerebro afiliativo

El “cerebro afiliativo” traza la red de estructuras interconectadas que permiten a los humanos formar y mantener relaciones cercanas⁸⁵.

El cerebro humano afiliativo, que evolucionó del cerebro materno roedor, se expandió para incluir varias redes corticales de orden superior que integran la inmediatez y la motivación subconsciente con los aspectos cognitivos de la crianza humana^{30,86}. Esta red de cuidados humanos generales se ha reorientado aún más para mantener las afiliaciones sociales humanas con amantes, amigos cercanos y compañeros, todos conformados en el cere-

bro del lactante por las provisiones maternas durante los primeros periodos sensitivos^{30,85}.

Los estudios del cerebro materno en modelos animales se remontan a la década de 1950, y describen el rol decisivo del área preóptica medial del hipotálamo para iniciar la red subcortical que permite a las madres de mamíferos (y padres en especies biparentales) cuidar a sus bebés⁸⁷. Preparada por la liberación de oxitocina durante el embarazo y el parto, el área preóptica medial envía proyecciones a la amígdala, para incrementar la vigilancia materna sobre la seguridad del bebé, y al área tegmentaria ventral, para aumentar la recompensa materna a partir de los estímulos infantiles, sensibilizando una red límbica que apunta el cuidado materno (incluye también el núcleo accumbens, septum lateral, núcleo pálido ventral, núcleo del lecho de la estría terminal y globo pálido).

En humanos, esta red subcortical se expandió para incluir redes de orden superior que hacen posible la empatía, la simulación, la mentalización y la regulación de las emociones, formando una red global que respalda los apegos³⁰. En el 3-5% de las especies de mamíferos que muestran cuidado biparental, el mismo sistema sustenta el cuidado del padre. Sin embargo, recientes hallazgos moleculares y a nivel de sistema muestran que diferentes poblaciones neuronales sustentan los cuidados materno y paterno⁸⁸ y, aunque la misma red respalda la maternidad y la paternidad humanas, la vía a la paternidad es más cognitiva y se basa en actividades concretas del cuidado paterno del niño^{87,89}.

La oxitocina desempeña un rol importante en el ajuste y la función del cerebro afiliativo. Los humanos están conectados para el comportamiento social a través de la actividad de la red de cuidados de mamíferos, que contiene abundantes receptores de oxitocina⁹⁰. La oxitocina produce depresión a largo plazo en la amígdala⁹¹ para atenuar la respuesta amigdalal a estímulos sociales aversivos, incrementando la conectividad de la red y permitiendo la especificidad de respuesta a los objetivos sociales^{92,93}.

Tras la atenuación de la evitación social, la oxitocina intensifica la motivación para la vinculación social a través de su intercomunicación con los receptores de dopamina en el cuerpo estriado, sobre todo en el núcleo accumbens. La dopamina actúa en el núcleo accumbens para organizar el comportamiento relacionado con la recompensa dirigida a un objetivo al inhibir los impulsos eferentes de neuronas GABAérgicas (inhibidoras)⁹⁴⁻⁹⁷, lo que permite la activación de los impulsos aferentes de glutamato (excitadores), que conduce a una acción energética, vigorosa y dirigida a un objetivo^{98,99}.

La corteza del núcleo accumbens contiene receptores de oxitocina que forman heterómeros (neuronas que expresan tanto oxitocina como dopamina¹⁰⁰) y esto permite que las neuronas dopaminérgicas, específicamente adaptadas para identificar la recompensa sensorial-motora, codifiquen los patrones temporales de acción social^{49,101}. Esto hace posible que el cerebro internalice a la pareja social, codifique patrones específicos de vínculo y obtenga recompensas de la sincronía social^{96,101}.

La interferencia más estrecha de oxitocina-dopamina durante la formación de vínculos posibilita la incorporación flexible del nuevo vínculo en el yo¹⁰² y la formación de recuerdos sensoriales-motores de experiencias de apego¹⁰³. En consecuencia, aunque la dopamina proporciona motivación y vigor, la oxitocina proporciona la tranquilidad necesaria para la formación de vínculos.

Aunque esta red cerebral sustenta la crianza humana, también proporciona el apoyo neuronal para la formación de otros vínculos afiliativos a lo largo de la vida; de ahí el término “cerebro afilia-

tivo”. Estudios en animales¹⁰⁴ y en humanos⁸⁵ indican que el cerebro parental de los mamíferos también mantiene uniones de pares en mamíferos monógamos⁷⁷, y el apego romántico y las amistades cercanas en los humanos⁸⁵. Esta red afiliativa se desarrolla en el cerebro del bebé durante los primeros períodos sensitivos a través del cuidado sintonizado, y hace posible que el niño forme relaciones estrechas, se enamore, se convierta en un miembro de grupos sociales desde equipos deportivos a los países, y que eventualmente críe a sus propios hijos.

Hace mucho tiempo Darwin¹⁰⁵ observó que las adaptaciones evolutivas tienen lugar en la interfaz padre-hijo y su plasticidad inherente permite la aparición de nuevos comportamientos que, con el tiempo, alteran la expresión génica. De forma consistente, nuestro modelo –que ubica la interfaz padre-hijo en su núcleo– destaca cómo el cerebro afiliativo utiliza su plasticidad inherente para la resiliencia, la resistencia y el reajuste.

El cerebro afiliativo confiere resiliencia de múltiples maneras. La activación óptima de esta red permite a los individuos formar y mantener vínculos sociales durante toda la vida, controlar el estrés mediante relaciones, y, a través de la interferencia de oxitocina y dopamina, obtener su recompensa más profunda de las afiliaciones, en lugar de fuentes no sociales (por ejemplo, abuso de drogas). De hecho, las interrupciones en la integración de oxitocina y dopamina se observan en la adicción, cuando la recompensa se desconecta de sus objetivos sociales y las interrupciones se encuentran tanto en la oxitocina¹⁰⁶ como en la plasticidad neural^{107,108}.

El cerebro parental da forma a las habilidades sociales del niño. Descubrimos que las activaciones del cerebro parental en la infancia predecían la regulación de las emociones del niño, el manejo del estrés y la formación de síntomas en los primeros 7 años de vida¹⁰⁹⁻¹¹¹. De forma paralela, la crianza sensitiva y sincrónica conforma longitudinalmente el cerebro afiliativo del niño en la adolescencia^{112,113}. Por último, la gran corteza asociativa de los humanos les permite encontrar significado a través del amor a ideas abstractas, como la patria o Dios, y extender las afiliaciones a otros seres humanos, mascotas, o la flora y fauna de la tierra, todo con el apoyo de la misma red⁸⁵.

Sincronía bioconductual

La sincronía bioconductual es el mecanismo central que sustenta la socialidad y la afiliación humanas. Se define como “la coordinación de señales biológicas y de comportamiento entre interlocutores sociales durante los momentos de contacto social”, y describe el mecanismo por el cual el cerebro maduro de los padres regula externamente el cerebro inmaduro del bebé y lo sintoniza con la vida social^{29,114,115}.

La sincronía bioconductual crea una plantilla para la coordinación de lo biológico con lo social y mental; la fusión del yo autónomo con otro autónomo; y la integración de momentos de coincidencia interpersonal con momentos de desajuste, estados de soledad y reparación, todo dentro de un diálogo seguro.

En múltiples estudios que abarcan desde la infancia hasta la edad adulta, y en una amplia gama de poblaciones sanas y de alto riesgo en diversas culturas, demostramos que estos “preciosos momentos sociales”, cuando padre e hijo coordinan su conducta no verbal, enmarcan momentos de coordinación biológica. Por ejemplo, solo durante estos episodios hubo sincronía entre los ritmos cardíacos de la madre y el bebé¹¹⁶, liberación coordinada

de oxitocina¹¹⁷ y sincronía de cerebro a cerebro en el cerebro social¹¹⁸.

La sincronía se vincula con mejor control del estrés⁷³, una arritmia sinusal respiratoria superior¹¹⁹ y mejores funciones inmunes¹²⁰, que representan un mecanismo por el cual los comportamientos sociales coordinados reducen el estrés y mejoran la resiliencia.

El vínculo de la sincronía conductual y biológica se origina *in utero*¹²¹, incorporando los ritmos biológicos del bebé en un diálogo social que transforma lo biológico en relacional y lo intraindividual en interpersonal. Los patrones de sincronía no verbal reverberan en la relación diádica a lo largo del tiempo, mientras se expanden en la complejidad simbólica e interpersonal¹²², y esa mayor diversidad de repertorio en medio de un orden central traza un mecanismo de resiliencia, como sugiere la teoría de sistemas dinámicos¹²³. Cabe destacar que todas las formas de sincronía fisiológica (neural, endocrina y autónoma) están integradas en la coordinación conductual, respaldando nuestra principal hipótesis de que la sincronía conductual enmarca la conexión fisiológica y que la resiliencia está basada en el comportamiento^{29,124,125}.

La sincronía bioconductual experimentada en los primeros meses de vida marca una experiencia crítica durante un periodo sensitivo que predice una serie de resultados relacionados con la resiliencia desde el nacimiento hasta la juventud, que incluyen regulación de las emociones, competencia simbólica, control del estrés, disminución de los síntomas de externalización e internalización, y del desarrollo del cerebro social^{30,114,126,127}.

A lo largo del desarrollo, la coincidencia no verbal del afecto de la infancia se transforma en intercambios recíprocos que incorporan, como ondas expansivas, las crecientes competencias simbólicas, lingüísticas y sociales del niño, y evoluciona para incluir empatía, toma de perspectiva e intimidad, todo construido sobre el núcleo no verbal rítmico al servicio de la resiliencia (véase más adelante). Esto hace eco con las nociones de Maslow¹³ de que el “yo” incluye tanto lo que la persona es como lo que la persona puede llegar a ser. Además, al trazar un mecanismo específico humano que se desarrolla a lo largo de la vida humana, la sincronía bioconductual se basa en una larga línea evolutiva de mecanismos relacionados con la supervivencia y basados en lo social en mamíferos y otras especies eusociales (hipersociales) que respaldan la resistencia y la resiliencia.

A través de la evolución, desde las bacterias al hombre, la sincronía se basa en procesos que vinculan dos organismos (o entidades) en una biología acoplada. Avances recientes en física cuántica sugieren que dicho acoplamiento comenzó incluso antes de la aparición de la vida, como se observa en el fenómeno del “enredo cuántico”, la conexión de partículas a través del tiempo y el espacio que bloquea dos unidades juntas, dando a su unión una fuerza y resistencia incommensurables.

LOS TRES PRINCIPIOS DE LA RESILIENCIA

Teniendo en cuenta los fundamentos antes señalados de la neurociencia afiliativa (oxitocina, el cerebro afiliativo y la sincronía bioconductual), nuestro modelo destaca tres principios que definen qué es la resiliencia. Aunque son necesarios los tres para la creación del individuo resiliente, aparecen en diferentes combinaciones entre individuos y culturas, y se expresan de manera diferente según las edades y etapas (Figura 1).



Figura 1 Los tres principios de la resiliencia y su integración en los componentes centrales de la neurobiología de la afiliación.

Resiliencia implica plasticidad

Al inicio, la resiliencia implica mecanismos que favorecen la adaptación flexible a las condiciones cambiantes, el uso ingenioso de las disposiciones contextuales al servicio del crecimiento personal, y la capacidad para persistir hacia objetivos a largo plazo moderados por la capacidad de modificar y reajustar. Es decir, la resiliencia implica plasticidad.

La plasticidad se basa en sistemas neurobiológicos que sustentan la adaptación social, la resistencia física y el aguante, conforme se adaptan de manera flexible a diversas condiciones^{128,129}. La vinculación es probablemente el proceso que exuda la máxima plasticidad en los mamíferos. La gran plasticidad neuronal ha dado lugar a la evolución de la viviparidad (gestación interna) y a la reorganización fisiológica en madre y cría que permite la maduración del feto dentro del cuerpo materno¹³⁰. También es necesaria una inmensa plasticidad neural para hacer que el recién nacido sea el objeto más sobresaliente para su madre con exclusión de todos los demás focos¹³¹.

Como se señaló, el sistema de oxitocina desempeña un papel clave en la plasticidad neural, que es fundamental para la formación

de apegos, y el periodo posterior al parto marca el momento de máxima plasticidad en el cerebro adulto¹³².

El componente de “plasticidad” de la resiliencia comprende dos características: a) la resiliencia es integradora y reguladora; b) la resiliencia está basada en el tiempo.

La resiliencia es integradora y reguladora

La regulación promueve la integración flexible de los componentes del sistema en un todo funcional, moldeando el yo, la individualidad, la mediación y el bienestar a través de la formación de nuevas configuraciones, específicas de cada persona, díada y cultura. Gran parte de la investigación del desarrollo se ha dirigido a la elaboración de la “regulación”, y algunos sugieren que este es el concepto más importante para comprender las interrupciones del desarrollo^{133,134}.

En múltiples campos, la “regulación” adopta una perspectiva de sistema. Describe cómo varios componentes del sistema se fusionan dinámicamente en un todo funcional; cómo los elementos superiores e inferiores se organizan de forma jerárquica con el tiempo; y

cómo los componentes del sistema se integran en línea con los del entorno inmediato^{123,135-137}. Modelos conceptuales sugieren que los procesos reguladores maduran uno sobre otro, desde procesos biológicos a emocionales, a atencionales, a autorreguladores del yo¹³⁸, y la co-regulación padre-hijo (sincronía) respalda la maduración de habilidades regulatorias de orden superior, como la modulación de la atención y el autocontrol¹³⁹⁻¹⁴¹.

La resiliencia está basada en el tiempo

La resiliencia está ligada al tiempo, se basa en un proceso, y se desarrolla de simple a compleja y de biológica a mental. El componente “tiempo” de la resiliencia es fundamental no solo en la evolución (filogénesis), desde la infancia hasta la edad adulta (ontogénesis), sino también a nivel de experiencias sociales concretas.

Los momentos sociales siempre se desarrollan a tiempo cuando dos o más participantes crean una “danza” nueva de momentos coincidentes y no coincidentes que coordinan el comportamiento, la fisiología y los estados mentales. La oportunidad de esos encuentros hace posible la formación de nuevas formas a partir de unidades existentes. Por consiguiente, el tiempo es un componente indispensable de la resiliencia (capacidad de recalibrar) y esto es captado por la “sincronía”, un constructo basado en el tiempo.

La resiliencia es social

La socialidad sustenta la supervivencia y la adaptación, y las especies que pueden utilizar mejor los mecanismos sociales de acción coordinada tienen una ventaja significativa en cuanto a la supervivencia. Esto es descrito de manera elegante por el entomólogo E. Wilson¹⁴² en *The social conquest of earth* (La conquista social de la tierra), donde plantea que los seres humanos lograron la supremacía entre los vertebrados, y las hormigas entre los invertebrados, en función del tamaño de la población, la propagación en la tierra, y la durabilidad, debido a su eusocialidad (hipersocialidad), que implica la capacidad para la acción colaborativa entre los miembros del grupo y la organización social entre generaciones.

Los mecanismos primitivos de sincronía se encuentran en hormigas, peces y aves, y están sustentados en la coordinación de la biología y el comportamiento a través de la vasotocina, la molécula madre de la oxitocina y la vasopresina de los mamíferos^{32,62,143}. Por lo tanto, la sincronía bioconductual de los seres humanos se basa en una larga historia de mecanismos sociales que promovieron la resiliencia a través de la coordinación de acciones. De acuerdo con el principio basado en el comportamiento de la neurociencia afiliativa, esos mecanismos fueron seleccionados con un enfoque en el comportamiento: el comportamiento social en el grupo en especies no mamíferas y los vínculos afiliativos en mamíferos. Cabe destacar sin embargo que, aunque la soledad es peligrosa para el bienestar de cualquier organismo vivo¹⁴⁴, el componente “social” de la resiliencia es muy variable, y se observa una gran variabilidad en el reino animal, paralela a una gran variabilidad en la densidad y localización de los receptores de oxitocina^{145,146}.

Monogamia social

La monogamia social marca la primera extensión del vínculo materno-infantil con otros apegos en la familia, específicamente

el apareamiento y la paternidad. Estudios sobre monogamia social utilizaron varias especies de primates (titíes cabeza blanca, titíes y lémures)¹⁴⁷, y cinco especies de roedores, todos originados en un solo linaje de roedores (topillos de la pradera, topillos mandarines, ratones de California, hámsters enanos de Campbell y jerbos mongoles)¹⁴⁸.

La monogamia proporciona la base para la paternidad. El cuidado paterno directo se observa principalmente en especies socialmente monógamas¹⁴⁹, donde la paternidad ocurre en el contexto del cuidado materno, y los padres coordinan su cuidado en relación unos con otros¹⁵⁰. El cuidado paterno contribuye a conferir resiliencia al cachorro mamífero, aumentando la supervivencia de la descendencia, el tamaño de la camada y las tasas de crecimiento¹⁵¹⁻¹⁵⁶.

Si bien se desconocen las presiones ecológicas específicas que condujeron al cuidado biparental y a la crianza cooperativa en humanos, el cuidado paternal estabilizó los sistemas de apareamiento monógamo. Una vez que se ha establecido la monogamia social en una especie, se fomenta la aparición de comportamientos sociales complejos, que favorecen la resiliencia^{154,157}.

Tanto los cuidados del padre como los vínculos de pareja implican la extensión del vínculo madre-hijo reorientando las mismas redes neuronales y los procesos moleculares, y proporcionando la primera expresión de consistencia y diversidad en la neurobiología de la afiliación. La monogamia también exige coordinación de tres apegos intrafamiliares (maternidad, paternidad y el vínculo de pareja) en la formación de una unidad familiar, y dicha coordinación allanó el camino para la evolución de la familia humana y, eventualmente, de las complejas organizaciones socioculturales que condujeron a la suprema resiliencia de los seres humanos en el reino animal.

En los humanos, la paternidad comprometida confiere una resiliencia considerable. A lo largo de la historia humana, los padres han sido la principal fuente de cuidado indirecto, controlando los recursos materiales, las condiciones físicas y el estatus social en el que se desarrollan los bebés^{158,159}. Descripciones históricas apuntan a asociaciones cercanas entre el aprovisionamiento paterno y la mortalidad infantil en los Estados Unidos y la Europa pre-industriales¹⁶⁰, y estudios antropológicos indican que los hombres con más tierra o mayor estatus social muestran mayor éxito reproductivo^{161,162}.

En las sociedades modernas, la mayor participación del padre favorece la resiliencia del niño, en términos de mejor salud mental, mayor rendimiento académico y logros profesionales, y mejores habilidades de autorregulación^{163,164}. Los niños de padres participativos son menos agresivos y resuelven los conflictos con más respeto y diálogo¹⁶⁵, y los estudios epidemiológicos muestran que los niños sin padre son más propensos a la agresión, la violación de la ley y los problemas de conducta^{166,167}.

Organizaciones sociales complejas

Aunque la monogamia social marca la primera extensión del vínculo madre-hijo con la unidad familiar, se pensaba que la organización social compleja y jerárquica evolucionaba solo en los homínidos y se expandía en paralelo al aumento del tamaño del cerebro¹⁶⁸. Investigaciones recientes en gorilas occidentales descubrieron una modularidad social jerárquica, que define no solo un comportamiento afiliativo complejo en grupos extendidos de parientes, sino también reciprocidad y cooperación entre grupos

no relacionados con coaliciones estacionales dirigidas a objetivos, de manera que reflejan la estructura social de una pequeña aldea humana¹⁶⁹.

Dichas organizaciones basadas en el comportamiento permiten la recolección conjunta de alimentos ampliamente dispersos y la protección los depredadores, mejorando la resiliencia a través de acciones colaborativas fuera de la familia. Entre los primates que viven en grupos, como los chimpancés, se observan comportamientos de reconciliación posteriores a conflictos, lo que permite a miembros del grupo resolver el conflicto de manera amistosa y mantener los lazos sociales, y estos actos afiliativos posteriores a la agresión implican un aumento de la oxitocina urinaria¹⁷⁰.

Un estudio en titíes demostró que cuanto mayor era el vínculo entre una pareja afiliativa (del mismo o de opuesto sexo), medido en función de la duración de la relación, el tiempo que pasan juntos y el grado de comportamiento afiliativo, mayor era la sincronía endocrina de la fluctuación de oxitocina urinaria¹⁷¹, lo que señala vínculos bioconductuales en primates no humanos que precedieron a la sincronía bioconductual de los humanos.

Sincronía bioconductual: mecanismo específico humano

Sobre la base de estos mecanismos de socialidad que sostienen el manejo del estrés, la cohesión de grupo y la coordinación sensorial-motora, la sincronía bioconductual es un mecanismo específico humano a través del cual dos individuos pueden influir mutuamente sobre la fisiología del otro, sin contacto físico, pero a través de la coordinación de señales socio-afectivas faciales, lo cual no se encuentra en primates no humanos ni en roedores²⁹.

La sincronía humana se desarrolla durante toda la vida en un intercambio social humano cada vez más complejo que implica la co-construcción de un discurso conjunto, la capacidad de asumir múltiples perspectivas, y la capacidad de empatizar con el dolor, las acciones, emociones y estados mentales de los demás. El desarrollo de la sincronía comienza con el reconocimiento por parte de la madre de los ritmos biológicos del bebé *in utero* y culmina en la relación adulto-adulto de cuidado mutuo e intimidad.

La resiliencia implica significado

Aunque los dos primeros principios de la resiliencia se basan en fundamentos generales de la especie y añaden una dimensión humana, el elemento de darle significado es exclusivamente humano. Para una conceptualización de la resiliencia humana, debemos integrar los fundamentos generales de la especie consistentes en resistencia, diversidad, adaptación y manejo del estrés con la capacidad humana para dar significado a las dificultades, la adversidad y el trauma.

La capacidad de los humanos para dar significado al trauma a menudo utiliza mitos culturales o religiosos colectivos y, en otras ocasiones, se desarrolla sobre la formación del significado personal a través de acciones, generalmente aquellas que implican el fortalecimiento de vínculos afiliativos o actos de altruismo que se extienden más allá del individuo.

Gran parte de la investigación ha subrayado el papel que desempeña la espiritualidad en la capacidad para recuperarse de los problemas o en la capacidad de utilizar el trauma para el crecimiento¹⁷²⁻¹⁷⁴. Hay estudios que han señalado también la importancia

de la generosidad en la resiliencia¹⁷⁵, y la función consoladora de las afiliaciones religiosas que dan significado colectivo pero también generan apoyo comunitario^{166,167}. W. James, en *The will to believe*¹⁷⁸ (La voluntad de creer), consideró el credo como una elección intencional que confiere resiliencia y permite al individuo crear una visión de la realidad personalmente significativa que aporta significancia al trauma y la adversidad. En su famosa metáfora de convertir experiencias discretas en un todo significativo, como algo parecido a “cables eléctricos vivos” que se iluminan y brillan en contraposición a “cables muertos” que permanecen difusos y apagados, describe con elegancia esta función de promoción de la resiliencia que tiene el credo.

La creación de significado introduce una dimensión futura en el concepto de resiliencia, añadiendo un horizonte temporal más allá de la “presencia recordada”¹⁷⁹ de otros primates. Esto subraya la función dirigida por objetivos por la cual los seres humanos crean mitos culturales que trascienden la vida del individuo y alimentan las reservas internas de resiliencia frente a las dificultades.

La atribución de significado que trasciende la vida del individuo no es solo una característica central de la resiliencia, sino que también se basa en los dos sistemas de neurobiología de la afiliación. Carter⁷⁶ sugirió que el sistema de oxitocina proporciona un sustrato neurobiológico para la espiritualidad, a través de su papel en el mantenimiento del amor, el cuidado, la empatía y la elevación moral, y, específicamente, porque el sistema de oxitocina permite a los mamíferos experimentar “un estado de vigilancia sin miedo”, es decir, estar completamente consciente del momento presente sin vigilancia del peligro potencial. Asimismo, las estructuras neurales que se unen en el “cerebro afiliativo” y se forman durante los primeros períodos sensitivos permiten a los seres humanos extender el amor a extraños desconocidos, grupos sociales, e ideas abstractas, otorgando generosidad más allá de los vínculos inmediatos del individuo.

Sin embargo, los intensos mitos culturales transgeneracionales, los sistemas de significado y de creencias religiosas, corren el riesgo de pasar por alto el primer principio de la resiliencia –la flexibilidad– al endurecer los hábitos, las obligaciones y las actitudes sumisas y aumentar la vigilancia y la rigidez. Dichos grupos, muy entrelazados, a menudo funcionan a través de una estrecha cohesión intra-grupal, que se logra ajustando la sincronía neuronal y conductual entre los miembros del grupo a un nivel hiper-social frente al peligro real o percibido. Por ejemplo, a lo largo de la historia humana, los soldados han recibido entrenamiento intenso para la acción coordinada, y esta sincronía motora permite eliminar la empatía cognitiva durante la batalla a fin de combatir y destruir a los miembros extraños al grupo. El componente social de la resiliencia se vuelve significativamente más fuerte para el propio grupo y se elimina para el grupo externo.

Cabe destacar que tanto la sincronía de la oxitocina como la neural participan en dicha división entre grupo interno y grupo externo, construida sobre mecanismos antiguos que distinguen de inmediato al amigo del enemigo, para proteger a los seres queridos. Por ejemplo, estudiamos la respuesta neuronal de jóvenes israelíes y palestinos mediante magnetoencefalografía (MEG) mientras veíamos los protagonistas intragrupal y extragrupal para el dolor. Durante los primeros 500 ms, que representan la respuesta automática del cerebro al dolor ajeno, los jóvenes respondieron al dolor de miembros tanto del propio grupo como del grupo externo. Sin embargo, después de este medio segundo de gracia, los procesos descendentes bloquearon la respuesta empática natural del

cerebro al grupo externo, mostrando solo respuesta al dolor del propio grupo¹⁸⁰.

Dos procesos ayudaron a cerrar la respuesta empática evolutiva-ancestral a una angustia específica: el aumento de las concentraciones de oxitocina y el estrechamiento de la sincronía cerebro a cerebro entre los miembros del grupo. Por lo tanto, la oxitocina y la sincronía neural funcionaron al servicio de un sistema de significado superior que no apoyaba la empatía, sino el menoscabo fuera del grupo.

Estudios sobre la participación de la oxitocina en el menoscabo fuera del grupo¹⁸¹ abren la duda sobre cómo integrar el papel de los sistemas de significado que, por una parte, pueden aumentar la resiliencia al construir comunidades y aportar un significado intergeneracional al trauma, mientras que por la otra, inducen la agresión y el prejuicio fuera del grupo. Tal vez una solución debería centrarse en dirigir un esfuerzo constante para infundir flexibilidad y humanidad a los antiguos sistemas de significado, de manera que los viejos rituales no se vuelvan rígidos y se extiendan a toda la raza humana.

SINCRONÍA DE LA INFANCIA A LA EDAD ADULTA: EL DESARROLLO DE LA RESILIENCIA

La sincronía no solo madura a través de la evolución animal, sino también a lo largo de la vida de los individuos. El desarrollo principal de la sincronía ocurre en la relación madre-hijo, el vínculo principal de los mamíferos, y a partir de ahí se expande a otros vínculos sociales, incluyendo padres, mentores, amigos cercanos y parejas, hasta la humanidad en general, y a un sentido de sincronía con la naturaleza, el arte y las experiencias sagradas.

Estas nociones proporcionan evidencia biológica y científica para la conceptualización de Winnicott en *Playing and Reality*¹⁸² (Jugar y realidad) sobre la presencia no entrometida de la madre como base para la formación de símbolos, el juego, la creatividad y las experiencias espirituales. La sincronía aumenta en complejidad, diversidad de repertorio, nivel simbólico y grado de mutualidad en la niñez y la adolescencia, ajustando el cerebro social dependiente de la experiencia para comprender la mente de otros, mostrando empatía con el sufrimiento de los demás y participando en las relaciones¹⁸³. La raíz de la sincronía en los patrones evolutivo-ancestrales y en los ritmos biológicos del feto fundamenta esta experiencia en lo físico y lo concreto, y permite que toda la historia de la relación tenga resonancia en un momento humano de encuentro.

Si bien las perspectivas filosóficas sobre la “encarnación” sugieren que el “yo” se construye a partir de microidentidades que se desarrollan durante experiencias cotidianas concretas, la sincronía añade el elemento de que el yo se integra a partir de patrones concretos *con un ser humano significativo*. Nuestro modelo detalla la maduración de este fenómeno tanto en la evolución como en la vida humana, y muestra su contribución a la resiliencia frente a la adversidad de una condición específica.

La sincronía madre-hijo se origina en el reconocimiento por parte de la madre de los primeros ritmos biológicos del hijo *in útero*, como los ritmos cardíacos y los ciclos de sueño-vigilia, que emiten señales a la placenta y al cerebro materno¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. Después del nacimiento, las madres trasladan estos ritmos familiares al intercambio diádico.

Estudios realizados en la década de 1970 describieron cómo las interacciones cara a cara de madre-hijo se desarrollan sobre

el patrón de “estallido-pausa” de periodicidades biológicas, como la succión o el llanto^{187,188}. A partir del arrastre de estos ritmos biológicos, la sincronía progresa a través de distintas etapas en una relación empática adulto-adulto, que es dialógica y empática.

Se realizó el seguimiento de la sincronía madre-hijo desde el nacimiento hasta los 25 años de edad y observamos cómo las interacciones mantenían los mismos patrones rítmicos no verbales, fluctuaciones de excitación y picos positivos durante un cuarto de siglo. Por ejemplo, algunas díadas experimentan ciclos constantes entre la estimulación baja y media, mientras que otras incurrir en picos rápidos de estimulación positiva. Dicha estabilidad aporta orden mientras se incorporan patrones complejos y creativos al diálogo y forman un evento familiar y unificado.

Aparte de proporcionar el “ritmo de seguridad”, hay dos características adicionales de la sincronía que son particularmente importantes para fomentar la resiliencia. En primer lugar, la microestructura de las experiencias sincrónicas es la de un cambio constante entre ruptura y reparación. Según Tronick¹⁸⁹, las madres se sincronizan con el bebé solo alrededor del 30% del tiempo; en consecuencia, las díadas pasan más tiempo en estados mal coordinados, enmarcados por valiosos momentos de sincronía. Los autores psicoanalíticos y del desarrollo^{189,190} resaltan la importancia de tales ciclos de coincidencia-discrepancia para enseñar a los bebés cómo tolerar los momentos de no sintonización y cómo reparar los malentendidos inherentes al diálogo humano.

Se describen dos tipos de desviaciones del patrón de discrepancia prolongada-coincidencia más breve. El primero, la hipersincronía, se encuentra en madres ansiosas y se expresa en episodios intensos de coincidencia (más del 45% del tiempo); el segundo, el abandono, observado en madres deprimidas, implica una falta casi total de sintonización. Las dos dan lugar a dificultades regulatorias en los niños^{191,192}. En consecuencia, la sincronía crea una serie de microeventos que consisten en rupturas y reparaciones constantes, capacitando a los bebés para las frustraciones sociales en un contexto seguro. Más o menos hacia los 9 meses de edad, los niños comienzan a asumir la responsabilidad de la “reparación” interactiva¹⁹³, que los prepara para las relaciones equitativas con amigos y parejas.

Una segunda característica de la sincronía que favorece la resiliencia es su papel como primer contexto para el desarrollo de predicciones en el cerebro. Modelos recientes sobre la “codificación predictiva”^{194,195} ven el cerebro como un dispositivo computacional cuya principal función es aumentar la adaptación, minimizando la entropía y aumentando la certidumbre. Las oscilaciones neuronales juegan un papel importante en la codificación predictiva: las oscilaciones alfa participan en la elaboración de predicciones, las oscilaciones beta en evaluar la precisión de estas predicciones, y las oscilaciones gamma en el error de predicción, el enfrentamiento constante de las predicciones del cerebro con la información entrante^{196,197}. Las experiencias sincrónicas proporcionan una plantilla para la coherencia polirrítmica que permite la representación multisensorial del cuerpo en el mundo¹⁹⁷ e implica la integración de ritmos alfa, beta y gama en la formación de predicciones sociales durante eventos de la vida real¹¹².

Utilizando el paradigma ecológico y técnicas de hiperescaneo, encontramos un acoplamiento cerebro-a-cerebro de ritmos gamma entre madres e hijos¹¹⁸ y parejas¹⁹⁸ durante los momentos de sincronía conductual. Se han demostrado que los ritmos gamma en estudios en animales^{199,200} y humanos^{201,202} representan un índice de la madurez cerebral, destacando el papel de la sincronía en el

ajuste de esta madurez. Los ritmos gamma y el error de predicción en la corteza víscero-motora y las áreas de motivación, difuminan la distinción entre uno mismo y los demás, debido a la falta de detalle de esas regiones²⁰³. Por lo tanto, la experiencia de la sincronía puede proporcionar un nuevo punto de ventaja sobre la maduración del cerebro social en contextos de la vida real.

Etapas de desarrollo de la sincronía

En múltiples estudios longitudinales y transversales, detectamos cinco etapas diferentes en el desarrollo de la sincronía desde el embarazo hasta la juventud, y demostramos estabilidad individual entre estas etapas y la sensibilidad a condiciones adversas específicas.

La preparación para la sincronía se relaciona con la creciente familiaridad de la madre con los ritmos biológicos del feto: el ciclo sueño-vigilia, que se consolida alrededor de las 31-32 semanas de gestación^{204,205}, seguido de la organización de los ritmos cardíacos alrededor de las 33 semanas de gestación^{206,207}. Estos ciclos se coordinan con la respuesta de la placenta²⁰⁸, y una mejor organización de estos ritmos biológicos predijo una mayor sincronía madre-hijo a los 3 meses¹²¹.

Periodo neonatal: comportamiento materno postparto

Inmediatamente después del nacimiento y durante las primeras 6 semanas de vida, las madres humanas –al igual que cualquier madre de mamífero– expresan el repertorio de comportamiento materno específico de la especie, que en humanos implica mirar la cara y el cuerpo del bebé, expresiones de afecto positivo, vocalizaciones agudas “maternales”, y contacto afectivo. Sin embargo, a diferencia de otros mamíferos, las madres humanas coordinan su comportamiento con los escasos momentos de alerta del recién nacido. En consecuencia, en condiciones de salud, el bebé humano experimenta al nacer una coordinación entre su estado interno y la respuesta del mundo social.

La expresión del comportamiento materno postparto en el periodo neonatal proporciona la base para el desarrollo de la competencia simbólica en los primeros años²⁰⁹, y un mejor desarrollo cognitivo y menos síntomas de externalización e internalización en la primera infancia²¹⁰, y se correlaciona con la oxitocina parental²¹¹.

Infancia: sincronía del afecto

Durante el tercer mes de vida, las madres y los bebés comienzan a participar en un “baile” interactivo en que coordinan su mirada, expresiones afectivas, co-vocalizaciones y patrones de contacto en un diálogo rítmico específico de díada. Esta experiencia no verbal juega un papel clave en el desarrollo social, emocional, cognitivo y cerebral¹¹⁴. Madres y padres participan en formas de sincronía específicas para los padres, más rítmicas en las madres y centradas en objetos en los padres²¹².

La sincronía del afecto entre padres e hijos se asocia con múltiples hormonas que apoyan el vínculo, como la oxitocina, vasopresina, beta-endorfina, prolactina, cortisol y alfa amilasa salival, así como biomarcadores inmunitarios, incluyendo IgA e IL-6 en saliva²¹³. Del mismo modo, se relaciona con la activación del cerebro afiliativo tanto en madres²¹⁴ como en padres⁸⁹. La sincronía no

verbal también se observa durante la interacción triádica madre-padre-bebé²¹⁵, sentando las bases para la participación social de los niños en actividades culturales y de grupo.

Niño pequeño/preescolar: secuencias de juego simbólico y co-elaboración de narraciones imaginarias

En el segundo y tercer año de vida, los niños pequeños empiezan a participar en juegos simbólicos y a imbuir objetos con significado simbólico y secuencias simbólicas “similares a cuentos”. La complejidad simbólica de los niños no solo se predice por la sincronía con la madre y el padre en la infancia²¹⁶, sino que el perfil temporal del intercambio rítmico del niño con la madre y el padre predice la organización de secuencias de juegos simbólicos: breves, aleatorios y numerosos con el padre, y más prolongados, más lentos de elaboración y en menor cantidad con la madre¹²⁶.

Durante los años preescolares, los niños comienzan a co-construir un diálogo que contiene eventos futuros y pasados, escenarios imaginarios y realidad alternativa, en la que se pueden sumergir. Estas habilidades creativas de juego se basan en la sincronía no verbal de los primeros meses de vida²¹⁰, y transforman el diálogo sincrónico en un evento social que implica creatividad, lenguaje y habilidades emergentes de la teoría de la mente, que expresan la realidad interna. Las interacciones recíprocas de los preescolares con la madre y el padre predicen las habilidades de la teoría de la mente de los niños, y el desarrollo de una postura moral durante la infancia y adolescencia¹¹⁴.

En esta etapa, los niños comienzan a tener “mejores amigos” y entran en instituciones sociales creadas por la cultura. La experiencia de la sincronía del afecto conforma las competencias sociales del niño con sus compañeros en formas específicas de la cultura²¹⁷. Los niveles de oxitocina parentales, los genes OXTR y la sincronía temprana predicen la sincronía de los niños con su primer mejor amigo⁷².

Infancia tardía/adolescencia: diálogo empático

A partir de los 9-10 años de edad, y continuando en la adolescencia, los niños reducen notablemente la cantidad de interacciones de “juego” con sus padres, y el diálogo se vuelve verbal: interacciones que requieren la resolución de conflictos, intercambio de información y, en condiciones de salud, el intercambio entre padres e hijo de experiencias, ideas, sentimientos, opiniones y planes para el futuro.

El diálogo sincrónico en esta etapa incorpora la capacidad emergente del niño para la empatía conductual, emocional y cognitiva; la capacidad de planificar con anticipación, elaborar, cooperar y mostrar motivación; y la capacidad para ver el punto de vista de otra persona. Estas habilidades sociales, particularmente en esta etapa en que el enfoque del apego cambia de padres a amigos, son cruciales para el bienestar de los niños, y se asocian con la resiliencia ante la adversidad y con la maduración del cerebro social^{113,218-220}.

Edad adulta: mutualidad, intimidad y toma de perspectiva

Cuando el vínculo madre-hijo sea “suficientemente bueno” y la sincronía progrese a lo largo de las líneas de desarrollo, creando

espacio para la resonancia y la reparación, la madre y el joven pueden enfrentarse entre sí como dos adultos que todavía mantienen sus roles, pero que pueden incorporarlos en un diálogo que respete su madurez y a la vez reverbera en toda su relación. Se basa en los primeros ritmos familiares y se hace eco de todas las etapas del desarrollo, pero es un diálogo que es mutuo y respetuoso, íntimo y autónomo, familiar y seguro, y que no obstante difiere del de una pareja.

Tal sincronía confiable permite a los individuos entrar con confianza y mutualidad en otras relaciones y construir el puente hacia la siguiente generación, que puede trascender la vida de los padres a través de la capacidad del niño adulto para evocar las experiencias diádicas con los padres en su propio cerebro en ausencia de los padres.

En general, la sincronía, que gradualmente enriquece el repertorio social del bebé con la maduración de habilidades mentales más complejas, posibilita la variabilidad dentro del orden, la diversidad dentro de la familiaridad, y la creatividad dentro de la estabilidad. La sincronía afecta a las “cosas” de la vida, donde lo biológico se integra con lo social para aportar significado, formar vínculos y resistir la adversidad.

LA CONSTRUCCIÓN DEL NIÑO RESILIENTE: TRES COHORTES LONGITUDINALES DE ALTO RIESGO

Nuestro modelo sugiere que las disposiciones biológicas y sociales integradas en el vínculo madre-hijo proporcionan la base para la resiliencia durante toda la vida. Sin embargo, para muchos niños en el mundo, estas disposiciones están comprometidas. Para avanzar en la comprensión de la resiliencia, debemos separar una condición adversa de la siguiente, analizar las disposiciones específicas dañadas por cada una y evaluar cómo estas omisiones afectan el resultado.

Hemos sugerido que los estudios en humanos deben comenzar en el nacimiento o lo más cerca posible del mismo, utilizando diseños longitudinales y examinando el “componente faltante” en las disposiciones maternas sobre la base de programas de investigación específicos en modelos animales, que manipulen estas disposiciones y evalúen sus secuelas en el cerebro y el comportamiento de la descendencia³⁰.

Hay tres fuentes principales de interrupciones en el vínculo materno-infantil, derivadas de la madre, del niño y del contexto, y cada una afecta a millones de niños en todo el mundo.

La depresión postparto materna afecta al 15-18% de las madres parturientas en las sociedades industriales, y hasta a un 30% en los países en vías de desarrollo²²¹. Hemos sugerido que la investigación de Meaney²²² sobre los efectos a largo plazo del bajo nivel de lametones y mimos maternos sobre la oxitocina cerebral y la respuesta al estrés en cachorros de rata, puede aclarar aspectos sobre las consecuencias a largo plazo de la depresión materna.

El nacimiento prematuro ocurre en un 10,5% de los nacidos vivos en las sociedades industriales²²³, y su bien documentada repercusión negativa se relaciona, en parte, con la separación materna tras la incubación, y sus efectos sobre los sistemas de mantenimiento de la vida dependiente del entorno, lo que armoniza con el modelo de “proximidad materna” de Hofer²⁷.

El estrés a una edad temprana conlleva consecuencias negativas a largo plazo en el desarrollo. Uno de cada cinco niños en todo el mundo crecen en contextos de caos, inmigración, inseguridad

alimentaria o de vivienda, guerras tribales o étnicas, pobreza y violencia. El modelo animal que puede ser paralelo a estas interrupciones es el de la “demanda variable de alimentación”^{224,225}, en que las madres de macacos coronados están expuestas a episodios de alimento disponible versus alimentos no disponibles y difíciles de encontrar, que alternan de manera impredecible entre momentos en que la madre está disponible y periodos de cuidado mínimo. Se observó que tales condiciones tienen el peor efecto sobre la descendencia —en lo que respecta al crecimiento del cerebro, respuesta al estrés y comportamiento— en comparación con las condiciones altas o bajas, sugiriendo que la inconsistencia incorporada en el estrés de las primeras etapas de la vida es la más perjudicial para la resiliencia de los niños.

Para comprender la resiliencia desde una perspectiva de la neurociencia del desarrollo, efectuamos seguimiento a tres cohortes de madres y bebés desde el nacimiento (o infancia) hasta la adolescencia/juventud, centrándonos en cómo los componentes de la neurobiología de la afiliación diferenciaban a los niños en una trayectoria de riesgo versus una resiliente. Cada cohorte representaba una de las interrupciones antes mencionadas en el vínculo materno-infantil, y las hipótesis se basaron en modelos animales paralelos.

En la cohorte con *depresión postparto* se utilizó una cohorte natal de la población para deslindar a las madres que tenían depresión crónica durante los primeros años del niño. La cohorte *expuesta a la guerra* incluyó madres y niños que vivían en una zona de trauma continuo relacionado con la guerra, y la *cohorte prematura* incluyó bebés prematuros de bajo peso al nacer pero neurológicamente ilesos, la mitad de los cuales recibió contacto piel a piel materno-infantil (“cuidado de canguro”) durante el periodo neonatal. Se llevaron a cabo evaluaciones repetidas de sincronía, habilidades reguladoras, oxitocina, hormonas del estrés y psicopatología durante toda la infancia, y en el momento de evaluación final obtuvimos imágenes del cerebro social.

Depresión postparto materna

Nuestra cohorte natal incluyó solo madres físicamente sanas, que convivían y tenían más de 21 años de edad y que estaban por encima de la línea de pobreza, para deslindar los efectos de la depresión *per se* de otras condiciones concomitantes frecuentes (madre soltera, madre adolescente, pobreza). Se evaluó a las mujeres en busca de depresión repetidamente durante el primer año, y de nuevo a los 6 y 10 años. Formamos dos cohortes: niños que crecieron en el contexto de depresión materna crónica desde el nacimiento hasta los 6 años, y controles sanos.

La depresión materna aumenta la psicopatología

La exposición a la depresión materna temprana y crónica aumentó notablemente la propensión del niño a la psicopatología, incluso cuando las familias tuviesen un riesgo bajo. A los 6 años, el 60% de niños de madres con diagnóstico de depresión mayor, a los 9 meses y a los 6 años, y que informaron estar generalmente deprimidas durante los primeros años del niño, recibieron un diagnóstico psiquiátrico completo del Eje I (en comparación con el 15% de los controles), siendo los trastornos más prevalentes la ansiedad y los trastornos de la conducta²²⁶. A los 10 años y antes de la adolescencia, más del 50% de estos niños todavía recibieron

un diagnóstico psiquiátrico, aun cuando las madres hubiesen tenido remisión, lo que destaca el efecto a largo plazo de la exposición temprana. También se informaron más síntomas de externalización e internalización en niños de madres deprimidas²²⁷.

La sincronía fomenta la resiliencia

Las madres deprimidas que no proporcionaron los cuidados correguladores apropiados a la edad requirieron apoyo para el desarrollo. A los 9 meses, el microanálisis de la conducta no verbal indicó que las madres deprimidas mostraban un mínimo de mirada social, afecto positivo y contacto afectivo, y se involucraban en una sincronía mínima con su bebé¹⁹¹. A medida que la sincronía se extendía en el curso del tiempo, las madres deprimidas no eran capaces de desarrollar formas más maduras de diálogo recíproco.

La sincronía fue individualmente estable desde el nacimiento hasta la adolescencia, y la menor sincronía en hijos de madres deprimidas predijo un aumento de la psicopatología y un mayor retraimiento social. A los 6 años, los hijos de madres deprimidas mostraban escasa empatía conductual²²⁸. A los 10 años, mostraban funciones ejecutivas más bajas y menos comprensión de las emociones. Estos resultados socioemocionales anómalos fueron previstos por la menor sincronía.

Al mismo tiempo, la sincronía funcionó como un componente de la resiliencia. Entre los hijos de madres deprimidas que todavía recibieron más sincronía (ya sea de sus padres, debido a una mayor funcionalidad del sistema de oxitocina, o por la sociabilidad innata del niño), sirvió como factor de protección.

La capacidad de los niños para funcionar de manera más adecuada en el mundo social, formar amistades y participar en actividades con compañeros, todos desencadenados por la sincronía, redujo notablemente los efectos de la depresión materna temprana sobre la propensión a los trastornos mentales, las habilidades ejecutivas y el conocimiento de las emociones. Este efecto fue particularmente destacado en la infancia tardía, un periodo en el que las relaciones con los compañeros empieza a adoptar una mayor influencia en la vida de los niños, lo que respalda nuestro planteamiento de que los componentes de la resiliencia funcionan de manera diferente en diversas etapas y que la conceptualización y la investigación de la resiliencia deberían enfocarse en el desarrollo.

La alteración de la respuesta al estrés está mediada por la crianza negativa de las madres

Los efectos de la depresión materna sobre la respuesta de los niños al estrés fueron complejos, dependiendo de la etapa de desarrollo, el tipo de medición y los indicadores de resiliencia. A los 9 meses, los bebés de madres deprimidas mostraron más reactividad del cortisol a un factor social estresante y menos capacidad de recuperación²²⁹. A los 6 años, la depresión materna afectó la variabilidad del cortisol, pero esto se observó solo en niños con una crianza tensa, crítica y negativa²²⁸. Estos hallazgos resaltan la importancia del componente de plasticidad/flexibilidad de la resiliencia para la reactividad al estrés. A los 10 años, solo los hijos de madres deprimidas con una crianza más negativa mostraron concentraciones de cortisol más elevadas, y tal sobreactivación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) medió los efectos de la depresión en la psicopatología²²¹.

También medimos la IgA salival, un biomarcador del sistema inmunitario, y encontramos niveles más altos en niños de madres deprimidas en la infancia tardía, lo que indicó más estrés, pero esto solo se observó entre los niños que recibían una mínima sincronía, lo que demuestra el papel de la sincronía de la resiliencia sobre el estrés y el sistema inmunitario.

Los padres mejoran la resiliencia

En el contexto de la sincronía mínima proporcionada por la madre deprimida, una relación sincrónica padre-hijo cumplió una importante función en la resiliencia. Cuando los padres mostraron una crianza sensible y recíproca, disminuyó notablemente la propensión a la psicopatología entre los hijos de madres deprimidas²³⁰. Parece que un mecanismo por el cual la paternidad sensible promueve la resiliencia es alterando la atmósfera familiar, haciendo que las interacciones familiares sean más cohesivas, armoniosas y comprometidas incluso cuando las madres están deprimidas²³¹. Estos hallazgos hacen eco del mecanismo de “monogamia social” descrito anteriormente, y sugieren que la apertura del vínculo materno-infantil a otros vínculos afiliativos dentro de la familia confiere resiliencia.

En otro estudio, efectuamos seguimiento a los padres y a su primogénito en las sociedades israelí y palestina desde la infancia a la edad preescolar. Observamos que la depresión materna conllevaba un efecto menos tóxico en la psicopatología infantil y las competencias simbólicas en la sociedad palestina, y esto se relacionó con las costumbres de amplia convivencia familiar en esta cultura; lo que permitía a los niños mayores oportunidades para interacciones sincrónicas con otros adultos de la relación familiar²³².

La oxitocina promueve la resiliencia

Tanto a los 6 como a los 10 años, las madres deprimidas y sus hijos tuvieron menos producción de oxitocina, medida en saliva²²⁶ y orina²³³. Tanto las madres como los niños tuvieron mayor prevalencia del genotipo GG sobre el gen OXTR (rs2254298), asociado con una mayor vulnerabilidad a los trastornos mentales²³⁴. Cuando las madres tenían el alelo A en el gen OXTR, la propensión del niño a recibir un diagnóstico del Eje I a los 6 años se redujo a la mitad²²⁶. A los 10 años, cuando la oxitocina salival de los niños era elevada, se atenuaban los efectos de la depresión materna sobre los síntomas de externalización e internalización del niño²²⁷.

Cerebro afiliativo de los adolescentes

En la primera fase de la adolescencia, medimos la respuesta empática neuronal de los niños al dolor de los demás y la base cerebral del apego utilizando MEG. Entre los hijos de madres deprimidas, observamos alteraciones de la respuesta empática neuronal en el surco temporal superior, un nodo del cerebro social, que mostró una disminución de la activación alfa y una interrupción más rápida de la respuesta neuronal a los aproximadamente 900-1.100 ms después del estímulo. Tal respuesta abortada fue prevista por el aumento de la crianza intrusiva y negativa y la disminución de la sincronía que estos adolescentes experimentaron en la infancia, lo que resalta los efectos nocivos del estilo de la madre deprimida sobre el desarrollo del cerebro a lo largo del tiempo²¹⁹.

Para evaluar las bases cerebrales del apego, empleamos el paradigma típico de exponer a los niños a videos de su propia interacción con su madre en una etapa anterior en comparación con la interacción desconocida. La activación neural típica a las señales de apego implicaba una respuesta multirítmica de ondas alfa, beta y gamma, incluida la supresión de las ondas alfa en la región posterior, y las activaciones de las ondas beta y gamma en un gran bloque derecho que incluía el surco temporal superior, la circunvolución fusiforme y la ínsula. Sin embargo, los hijos de madres deprimidas, pero *solo* los que desarrollaron un trastorno afectivo, mostraron una respuesta anómala que implicaba una respuesta reducida a las señales sociales y atenuación de la diferenciación entre los estímulos de apego y no apego. Estas alteraciones fueron previstas por la menor funcionalidad del sistema de oxitocina y la reducción de la sincronía madre-hijo durante la infancia. Si bien estos hallazgos especifican el riesgo de apegos posteriores en hijos de madres deprimidas, también muestran que algunos niños que crecen en el contexto de la depresión materna crónica son más resilientes, y que los componentes de la neurobiología de la afiliación son marcadores de resiliencia.

Estrés y trauma a una edad temprana

Nuestra cohorte de estrés y trauma a una edad temprana incluyó niños y sus madres que vivían en una zona de guerra continua, que estuvieron expuestos a ataques de misiles y bombas repetidos e impredecibles durante casi 20 años. Evaluamos a niños durante la infancia, la niñez media (5-7 años) y la niñez tardía (10 años), y obtuvimos imágenes del cerebro social en la primera adolescencia.

Trastornos mentales comórbidos después tras un trauma crónico temprano

Los niños que crecen en un entorno traumático y caótico mostraron un incremento de tres a cuatro veces en la prevalencia de trastornos mentales del Eje I y un notable aumento de los síntomas de internalización y externalización. En comparación con la cohorte de madres deprimidas, una característica especial de esta cohorte fue que dos tercios de los niños diagnosticados mostraron más de un diagnóstico, y algunos presentaron tres o incluso cuatro trastornos mentales, lo que indica que el trauma se expresa en múltiples disfunciones en todo el espectro psicopatológico²³⁵.

Al evaluar las trayectorias de riesgo y resiliencia en la primera década de la vida en niños expuestos a traumas, observamos que los niños que nunca mostraron trastornos mentales o que experimentaron remisión después de algún trastorno mental precoz, tenían madres que fueron menos sintomáticas, experimentaron más sincronía y mostraron una mayor competencia social en la infancia tardía (10 años)²³⁶.

La oxitocina amortigua el estrés

En esta cohorte, la funcionalidad de la oxitocina se asoció con la resiliencia frente al trauma. Una mayor funcionalidad en el gen del receptor de oxitocina en niños, madres y padres, diferenció a los niños que desarrollaron trastorno de estrés postraumático (TEPT) crónico de los que tuvieron remisión a mediados de la infancia²³⁵.

A los 10 años, a diferencia de los hijos de madres deprimidas, no encontramos diferencias grupales en los niveles de oxitocina de los niños, lo que indica que no todos los niños que crecen en una zona de guerra muestran alteraciones fundamentales en la base biológica de afiliación, y que algunas madres pueden, haciendo acopio de un esfuerzo significativo, amortiguar los efectos peligrosos de la guerra en su hijo. Sin embargo, los niveles de oxitocina en madres expuestas a la guerra fueron más bajos, lo que demuestra la carga inmensa de criar a un niño en un contexto de imprevisibilidad y trauma, y tal carga se encontró en múltiples sistemas hormonales y neuronales maternos.

Se observó sincronía endocrina entre madre e hijo. Cuando la oxitocina materna estaba baja y la crianza sincrónica se reducía, los niños mostraban significativamente más síntomas. Pero este no fue el caso cuando las madres mantenían concentraciones elevadas de oxitocina y mostraban una crianza sensible y no intrusiva¹²⁰.

La respuesta al estrés

Medimos el cortisol crónico y fásico de madres e hijos en la primera infancia, la infancia tardía y la primera adolescencia, evaluando las concentraciones de la hormona en pelo y saliva. En la primera infancia, el cortisol y la alfa amilasa salival, un marcador de la rama simpática de la respuesta al estrés, diferenciaron a los niños expuestos con y sin TEPT. Los niños expuestos sin TEPT tuvieron niveles significativamente más elevados, mientras que los niños con TEPT tuvieron niveles bajos y planos²³⁶. Estos hallazgos sugieren que, en el contexto del trauma crónico y durante la primera infancia, la mayor actividad del eje HPA marca la resiliencia, no el riesgo.

A los 10 años, de nuevo, los marcadores crónicos y fásicos del eje HPA estaban elevados solo en niños expuestos a la guerra que desarrollaron psicopatología, y estos eran hijos de madres con una mayor activación del eje HPA y menor sincronía⁷³. Planteamos que “las madres se interponen entre la guerra y el niño” y que, cuando las madres pueden contener su propio estrés y proteger al niño del trauma externo, son capaces de amortiguar la respuesta del niño al estrés.

Sin embargo, en la primera adolescencia, los niños expuestos como grupo, así como sus madres, mostraron niveles de cortisol más altos y menos variables, lo que indica que la exposición crónica al estrés impredecible denota un factor de riesgo en sí mismo, independientemente de la relación. Posiblemente, dicha vulnerabilidad se expresa durante periodos clave del desarrollo, como la transición a la adolescencia²³⁷. Los biomarcadores inmunitarios estuvieron más elevados en madres y niños expuestos a la guerra, destacando el gran desgaste del sistema inmunitario en el contexto de la adversidad crónica y los modelos de apoyo sobre la carga alostática y la respuesta al estrés²³⁸.

Cerebro de niños y madres

En esta cohorte, a diferencia de las otras dos, obtuvimos imágenes del cerebro de la madre y del niño en paradigmas idénticos, para tratar de evaluar cómo el estrés crónico repercute en los sistemas neuronales en ambos lados de la dúa de cuidados. A través de paradigmas, observamos que las alteraciones en el funcionamiento del cerebro se predecían por el antecedente de la relación, dife-

renciando a los niños en trayectorias de riesgo o resiliencia para la maduración del cerebro social.

Evaluamos la conectividad y la potencia de la red en modo predeterminado (DMN), el sistema neural que sostiene el sentido del yo, el cambio de la atención interna y externa, y la memoria autobiográfica²³⁹⁻²⁴¹. Tanto en madres como en niños, se encontraron alteraciones en la conectividad DMN, no en la potencia, lo que resalta una vez más el rol que desempeña el componente de la plasticidad en la resiliencia, y la menor capacidad de las estructuras definidas para cohesionarse en un sistema unificado que proporciona un fundamento para el sentido del yo.

Se encontraron interrupciones en la DMN materna en los ritmos alfa, el principal ritmo del cerebro maduro despierto, mientras que las interrupciones en la DMN de los niños ocurrieron en la banda theta, un biomarcador del cerebro en desarrollo²⁴². Niños con TEPT mostraron la mayor interrupción en la conectividad theta. La disrupción en los patrones de conectividad theta se predijeron por una crianza materna intrusiva, que provoca ansiedad en la infancia y por una mayor producción de cortisol en la infancia tardía, lo que subraya los efectos a largo plazo de la crianza impredecible en combinación con la impredecible no contenida sobre el sistema central que sostiene las funciones neuronales²⁴³.

No encontramos diferencias grupales entre los niños expuestos y los no expuestos en la respuesta empática neuronal al sufrimiento de los demás. Esta respuesta implicó la activación alfa en un gran grupo que incluía el área motora suplementaria, parte de la red de simulación incorporada y la corteza cingulada media, un nodo de la DMN. La sincronía, que disminuyó en la cohorte expuesta a la guerra, medió los efectos del trauma temprano sobre la respuesta empática neuronal, y los niños que recibieron más sincronía durante la infancia mostraron una mayor activación para el sufrimiento de otros²⁴⁴. Asimismo, la respuesta empática neuronal de las madres mostró interrupciones, pero estas fueron específicas del cerebro adulto²⁴⁵.

Prematuridad

Nuestro proyecto de “cuidado canguro” es el único estudio existente en que se evalúan los efectos de la separación materna y el contacto estructurado sobre la maduración de las funciones de mantenimiento de la vida a lo largo del tiempo en bebés humanos. Las madres de recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer (<1.750 g) fueron aleatorizadas a la intervención experimental (contacto piel a piel durante un mínimo de una hora al día durante al menos 14 días consecutivos durante el periodo de incubación) o a los cuidados de incubación estándar.

Se efectuó seguimiento de las díadas en siete ocasiones durante la primera década (antes de la intervención, en el alta, a los 3, 6, 12 y 24 meses de edad, y a los 5 y 10 años). Cuando habían alcanzado la juventud (18-20 años), visitamos en su domicilio a los jóvenes y observamos su relación con sus madres, evaluamos los índices hormonales y las funciones ejecutivas, y en el siguiente mes obtuvimos imágenes del cerebro social utilizando imágenes de resonancia magnética funcional.

Observamos que la provisión de contacto corporal materno repercutía en los mismos sistemas en humanos que en mamíferos jóvenes. El cuidado canguro mejoró el funcionamiento autónomo, organizó el ciclo de sueño-vigilia, y mejoró la orientación y el procesamiento de información del recién nacido. Al mismo tiempo,

mejoró la maternidad y la provisión de conducta materna en el periodo neonatal²⁴⁶.

De acuerdo con nuestro modelo del desarrollo estadificado de las funciones reguladoras¹³⁸, estas mejoras en la regulación fisiológica y la maternidad mejoraron la resiliencia y tuvieron un efecto dinámico en el desarrollo. Los recién nacidos mostraron una mejor modulación de la excitación en el procesamiento de estímulos muy activados a los 3 meses, mejor conducta exploradora a los 6 meses y mejor capacidad para el autocontrol a los 1 y 2 años. Las habilidades mentales, pero no motoras, mejoraron en el grupo experimental a los 6, 12 y 24 meses^{247,248}. Al mismo tiempo, mejoró la sincronía madre-niño, y las madres también produjeron más leche materna, desencadenando una respuesta de oxitocina²⁴⁹. Después del contacto canguro, la sincronía fue mayor en cualquier observación durante los primeros años, y la mayor reciprocidad social se vinculó a mejores capacidades cognitivas y reguladoras²¹⁰.

A los 10 años, encontramos que las mejores capacidades reguladoras de los individuos con cuidado canguro persistieron. Observamos más arritmias sinusales respiratorias y mejor capacidad de respuesta de esta arritmia al estrés emocional, lo que indica un funcionamiento más adaptativo del sistema nervioso autónomo. El sueño se midió mediante actigrafía portada durante cinco noches consecutivas, y los niños que recibieron cuidado canguro durante el periodo neonatal mostraron mejor organización del sueño y episodios de vigilia más breves. Además, la respuesta del eje HPA en niños con cuidados canguro a los factores sociales estresantes, mostró una disminución de la respuesta del cortisol al estrés y una recuperación más rápida²⁵⁰. En lo que respecta a las habilidades cognitivas, hacia los 5 años ya no hubo más diferencias en el CI general, pero los individuos con cuidado canguro habían mejorado las habilidades ejecutivas, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva a los 5 y 10 años.

En general, nuestros hallazgos subrayan los sistemas afectados por los componentes de resiliencia integrados en el cuerpo materno y en el cuidado bien adaptado, como los relacionados con el manejo del estrés, la respuesta flexible a las condiciones ambientales, la modulación de la excitación y la atención, y la capacidad de participar en un diálogo recíproco.

En la etapa juvenil, obtuvimos imágenes de la respuesta empática del cerebro a las emociones de los demás en el grupo con cuidados canguro y en los controles, evaluando cómo el cerebro sostiene la “precisión empática”, un factor importante determinante de la respuesta empática^{251,152}; y diferencia la respuesta al sufrimiento, tristeza y alegría de los demás. Mediante un análisis complejo, detectamos tres estructuras que mostraban activaciones muy diferentes en las emociones: la amígdala, la ínsula anterior y el polo temporal. La sincronía medida durante el desarrollo, desde la infancia hasta la edad adulta, medió los vínculos entre la pertenencia al grupo y la respuesta empática flexible del cerebro social a las emociones de los demás. En consecuencia, la sincronía aumentada por el cuidado canguro proporcionó una vía mediante la cual las experiencias de apego iniciales conforman la respuesta neuronal flexible a los estados afectivos de los demás.

CONCLUSIONES

La resiliencia es un constructo central en la teoría clínica y la investigación que todavía no ha recibido una conceptualización bioconductual integral. Dos lagunas importantes en los modelos actuales sobre resiliencia comprenden el enfoque exclusivo en la

neurobiología del miedo y la falta de atención empírica al desarrollo. Además, casi todos los modelos definen la resiliencia basándose en la negación (es decir, la ausencia de síntomas tras un trauma) en lugar de abordar qué *es* la resiliencia.

Planteamos que la condición inicial de los mamíferos debería tomarse en consideración al comprender la resiliencia. Las crías de mamíferos nacen con dos limitaciones importantes: su cerebro es inmaduro al nacer y las crías se mantienen cerca de una madre lactante. En consecuencia, todos los sistemas que apoyan la resiliencia, el manejo del estrés, la adaptación y la resistencia maduran en los mamíferos en relación con las disposiciones que ofrece el cuerpo de la madre y su conducta cuidadora.

Proponemos un modelo de resiliencia basado en la neurobiología de la afiliación, el campo científico emergente que describe los procesos neuronales, endocrinos, genéticos y moleculares que sustentan nuestra capacidad para vincularnos, amar, cuidar, empataz y pertenecer a grupos sociales.

Nuestro modelo resalta tres componentes centrales de la neurobiología de la afiliación que sostienen la resiliencia. Estos incluyen el sistema de oxitocina, el cerebro afiliativo y la sincronía bioconductual.

El sistema de oxitocina está implicado en la plasticidad en los niveles de ensamblaje celular, molecular y de redes, conecta el cerebro a los apegos, sustenta la capacidad de los mamíferos para hacer frente a las adversidades a través de las relaciones, y desempeña un papel en el sistema inmunitario.

El cerebro afiliativo evolucionó en humanos a partir del cerebro materno de roedores, se expandió para incluir estructuras de orden superior que hacen posible la empatía, la simulación y la mentalización, y se extendieron para dar apoyo a todos los demás vínculos afiliativos, incluidos el apego romántico, la amistad estrecha y la tutoría. Se caracteriza por una gran plasticidad, se transmite entre generaciones al bebé durante los primeros períodos sensoriales y configura las competencias socioemocionales.

La sincronía bioconductual implica la coordinación de procesos biológicos y conductuales durante la interacción social, y es el mecanismo mediante el cual el cerebro materno maduro regula externamente el cerebro inmaduro del bebé y lo sintoniza con la vida social. La sincronía bioconductual de los seres humanos se basa en mecanismos mediante los cuales el comportamiento social coordinado favorece la diversidad y la adaptación a través de la evolución animal, y se desarrolla dentro del vínculo materno-infantil sobre la base de los ritmos biológicos del feto *in utero*, sobre los cuales la madre construye una “danza” social no verbal durante los primeros meses de vida. Este intercambio sincrónico se expande a través del desarrollo en un diálogo de mutualidad, intimidad y reconocimiento de múltiples perspectivas, y se transfiere de la relación madre-hijo a otras afiliaciones humanas y encuentros durante toda la vida, trazando una trayectoria clave en el desarrollo de la resiliencia.

Nuestro modelo propone tres principios que abordan qué *es* la resiliencia. Estos incluyen plasticidad, socialidad y significado. Mientras que los dos primeros son generales en animales, el último es específico del ser humano. Los tres principios están respaldados por la oxitocina, el cerebro afiliativo y la sincronía bioconductual, debido a su participación en la plasticidad neuronal y conductual, su papel en el apego y la socialidad, y su apoyo a la capacidad de atribuir significado al trauma a través de sistemas culturales y espirituales, y actos afiliativos que trascienden al individuo.

Este modelo está respaldado por la evidencia de tres cohortes longitudinales, cada una seguida desde el nacimiento/infancia hasta

la adolescencia/juventud. En cada cohorte se abordó un tipo de interrupción en el vínculo materno-infantil, que se origina en la madre, el niño o el contexto (depresión materna, parto prematuro y exposición crónica a traumas relacionados con la guerra), que tiene un impacto a largo plazo en el cerebro, comportamiento y bienestar del niño. En cada cohorte, se elaboraron hipótesis sobre un programa de investigación específico en modelos animales que describen el “componente faltante” en cada condición (mimos y cuidado, demandas de alimentación variables y proximidad materna). Medimos repetidamente la psicopatología, crianza de los hijos, sincronía, oxitocina y hormonas del estrés, funciones de cognición y reguladoras, buscando particularmente factores que distinguen a los niños en riesgo *versus* las trayectorias resilientes. En la adolescencia/juventud, obtuvimos imágenes del cerebro social.

Las interrupciones al desarrollo surgieron en diversas condiciones; sin embargo, los resultados fueron específicos de la condición y se expresaron principalmente como efectos de interacción, en los que algunos niños mostraron una resiliencia significativa. Los componentes neurobiológicos de la afiliación –sincronía y oxitocina– funcionaron como factores de resiliencia durante el desarrollo en formas específicas para la condición. La sincronía endocrina (la concordancia hormonal entre la oxitocina y las hormonas del estrés de la madre y el niño) funcionó aumentando el riesgo o la resiliencia, lo que demuestra el continuo impacto biológico externo regulatorio de la madre sobre el riesgo y las trayectorias resilientes. Al final de la infancia, las competencias sociales de los niños, reforzadas por la sincronía, funcionaban como importantes marcadores de resiliencia. Las funciones reguladoras maduraron una sobre otra, y una mayor regulación mejoró el funcionamiento posterior, en particular las alteraciones durante los primeros períodos sensitivos, como, por ejemplo, resultó del contacto piel-con-piel de madre-hijo con los bebés prematuros.

En las imágenes del cerebro social, encontramos alteraciones que dependen del estado de riesgo y de la resiliencia. Mientras que los niños criados por madres crónicamente deprimidas interrumpieron la respuesta empática neuronal, no todos los niños que crecieron en contextos traumáticos mostraron interrupciones; *solo* los que recibieron una sincronía mínima. La base cerebral del apego se vio interrumpida en los hijos de madres deprimidas, pero *solo* entre aquellos que desarrollaron trastorno afectivo. De manera similar, al evaluar la base de precisión empática del cerebro, los bebés prematuros que recibieron sincronía mostraron una respuesta neuronal social adecuada.

En resumen, aprovechando los modelos filosóficos y neurocientíficos del siglo XX que formularon un enfoque concreto de la cognición y la acción, basado en el comportamiento, y que dibujaron la distinción de cerebro y mente, nuestro modelo tiene como propósito dirigir la atención a los sistemas que sostienen nuestra capacidad para formar vínculos afiliativos, entrar en grupos sociales y utilizar las relaciones para manejar el estrés, como características centrales de la capacidad humana para soportar, e incluso medrar, ante la presentación de un trauma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonanno GA, Diminich ED. Annual research review: Positive adjustment to adversity – Trajectories of minimal-impact resilience and emergent resilience. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2013;54:378-401.
2. Masten AS. Global perspectives on resilience in children and youth. *Child Dev* 2014;85:6-20.

3. Southwick SM, Charney DS. The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science* 2012;338:79-82.
4. Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:446-57.
5. Kalisch R, Cramer AOJ, Binder H et al. Deconstructing and reconstructing resilience: a dynamic network approach. *Perspect Psychol Sci* 2019;14:765-77.
6. Charney D, Russo SJ, Murrrough JW et al. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci* 2012;15:1475-84.
7. Holz NE, Tost H, Meyer-Lindenberg A. Resilience and the brain: a key role for regulatory circuits linked to social stress and support. *Mol Psychiatry* 2020;25:379-96.
8. Seligman M, Csikszentmihaly M. Positive psychology. An introduction. *Am Psychol* 2000;55:5-14.
9. Reivich KJ, Seligman MEP, McBride S. Master resilience training in the U.S. army. *Am Psychol* 2011;66:25-34.
10. Sullivan HS. Conceptions of modern psychiatry. New York: Norton, 1940.
11. Fromm E. The nature of man. New York: Macmillan, 1968.
12. Erikson EH. Childhood and society. New York: Norton, 1963.
13. Maslow AH. A theory of human motivation. *Psychol Rev* 1943;50:370-96.
14. Friedman HL, Robbins BD. The negative shadow cast by positive psychology: contrasting views and implications of humanistic and positive psychology on resiliency. *Humanist Psychol* 2012;40:87-102.
15. Blass RB, Carmeli Z. Further evidence for the case against neuropsychanalysis: how Yovell, Solms, and Fotopoulou's response to our critique confirms the irrelevance and harmfulness to psychoanalysis of the contemporary neuroscientific trend. *Int J Psychoanal* 2015;96:1555-73.
16. Blass RB, Carmeli Z. The case against neuropsychanalysis: on fallacies underlying psychoanalysis' latest scientific trend and its negative impact on psychoanalytic discourse. *Int J Psychoanal* 2007;88:19-40.
17. Franklin TB, Saab BJ, Mansuy IM. Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron* 2012;75:747-61.
18. Karatsoreos IN, McEwen BS. Annual research review: The neurobiology and physiology of resilience and adaptation across the life course. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2013;54:337-47.
19. Yehuda R, Flory JD, Southwick S et al. Developing an agenda for translational studies of resilience and vulnerability following trauma exposure. *Ann NY Acad Sci* 2006;1071:379-96.
20. Han MH, Nestler EJ. Neural substrates of depression and resilience. *Neurotherapeutics* 2017;14:677-86.
21. Averill LA, Averill CL, Kelmendi B et al. Stress response modulation underlying the psychobiology of resilience. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:27.
22. Oken BS, Chamine I, Wakeland W. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behav Brain Res* 2015;282:144-54.
23. Schiller D, Monfils M-H, Raio CM et al. Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature* 2010;463:49-53.
24. Rutter M. Annual research review: Resilience – clinical implications. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:474-87.
25. Southwick SM, Bonanno GA, Masten AS et al. Resilience definitions, theory, and challenges: interdisciplinary perspectives. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5.
26. Abraham E, Feldman R. The neurobiology of human allomaternal care; implications for fathering, coparenting, and children's social development. *Physiol Behav* 2018;193:25-34.
27. Hofer MA. Hidden regulators: implication for a new understanding of attachment, separation, and loss. In: Goldberg S, Muir R, Kerr J (eds). *Attachment theory: social, developmental, and clinical perspectives*. Hillsdale: Analytic Press, 1995:203-30.
28. Feldman R. Mutual influences between child emotion regulation and parent-child reciprocity support development across the first 10 years of life: implications for developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 2015;27:1007-23.
29. Feldman R. The neurobiology of mammalian parenting and the biosocial context of human caregiving. *Horm Behav* 2016;77:3-17.
30. Feldman R. Sensitive periods in human social development: new insights from research on oxytocin, synchrony, and high-risk parenting. *Dev Psychopathol* 2015;27:369-95.
31. Lovejoy DA, Balment RJ. Evolution and physiology of the corticotropin-releasing factor (CRF) family of neuropeptides in vertebrates. *Gen Comp Endocrinol* 1999;115:1-22.
32. Feldman R, Monakhov M, Pratt M et al. Pathway genes: evolutionary ancient system impacting on human affiliation, sociality, and psychopathology. *Biol Psychiatry* 2016;79:174-84.
33. Pratt M, Apter-Levi Y, Vakart A et al. Mother-child adrenocortical synchrony; moderation by dyadic relational behavior. *Horm Behav* 2017;89:167-75.
34. Althammer F, Jirikowski G, Grinevich V. The oxytocin system of mice and men – similarities and discrepancies of oxytocinergic modulation in rodents and primates. *Peptides* 2018;109:1-8.
35. Grinevich V, Knobloch-Bollmann HS, Eliava M et al. Assembling the puzzle: pathways of oxytocin signaling in the brain. *Biol Psychiatry* 2016;79:155-64.
36. Hurlemann R, Scheele D. Dissecting the role of oxytocin in the formation and loss of social relationships. *Biol Psychiatry* 2016;79:185-93.
37. Grinevich V, Stoop R. Interplay between oxytocin and sensory systems in the orchestration of socio-emotional behaviors. *Neuron* 2018;99:887-904.
38. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 2005;308:245-8.
39. Baker M, Lindell SG, Driscoll CA et al. Early rearing history influences oxytocin receptor epigenetic regulation in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci* 2017;114:11769-74.
40. Kumsta R, Hummel E, Chen FS et al. Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience. *Front Neurosci* 2013;7:83.
41. Tirko NN, Eyring KW, Carcea I et al. Oxytocin transforms firing mode of CA2 hippocampal neurons. *Neuron* 2018;100:593-608.e3.
42. Froemke RC, Carcea I. Oxytocin and brain plasticity. In: Legato M (ed). *Principles of gender-specific medicine*. Cambridge: Academic Press, 2017:161-82.
43. Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A et al. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron* 2008;58:639-50.
44. Brunton PJ, Russell JA. The expectant brain: adapting for motherhood. *Nat Neurosci* 2008;9:11-25.
45. Bali B, Kovacs KJ. GABAergic control of neuropeptide gene expression in parvocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Eur J Neurosci* 2003;18:1518-26.
46. Blyth BJ, Hauger RL, Purdy RH et al. The neurosteroid allopregnanolone modulates oxytocin expression in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R684-91.
47. Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:877-88.
48. Insel TR. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 2010;65:768-79.
49. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol* 2009;30:534-47.
50. Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav* 2012;61:380-91.
51. Carter CS. Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annu Rev Psychol* 2014;65:17-39.
52. Kendrick KM. Oxytocin regulation of sheep social and maternal behavior. In: Choleris E, Pfaff D, Kavaliers M (eds). *Oxytocin, vasopressin and related peptides in the regulation of behavior*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013:183-91.
53. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001;81:629-83.
54. Zheng J-J, Li S-J, Zhang X-D et al. Oxytocin mediates early experience-dependent cross-modal plasticity in the sensory cortices. *Nat Neurosci* 2014;17:391-9.
55. Cameron NM, Shahrokh D, Del Corpo A et al. Epigenetic programming of phenotypic variations in reproductive strategies in the rat through maternal care. *J Neuroendocrinol* 2008;20:795-801.
56. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR et al. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 2001;21:8278-5.
57. Hurlemann R, Patin A, Onur OA et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 2010;30:4999-5007.
58. Owen SF, Tuncdemir SN, Bader PL et al. Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons. *Nature* 2013;500:458-62.
59. Anacker AMJ, Beery AK. Life in groups: the roles of oxytocin in mammalian sociality. *Front Behav Neurosci* 2013;7:185.
60. De Dreu CKW, Kret ME. Oxytocin conditions intergroup relations through upregulated in-group empathy, cooperation, conformity, and defense. *Biol Psychiatry* 2016;79:165-73.
61. Beets I, Temmerman L, Janssen T et al. Ancient neuromodulation by vasopressin/oxytocin-related peptides. *Worm* 2013;2:e24246.
62. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008;322:900-4.
63. Adkins-Regan E. Hormonal mechanisms of mate choice. *Integr Comp Biol* 1998;38:166-78.
64. Keverne EB, Kendrick KM. Oxytocin facilitation of maternal behavior in sheep. *Ann NY Acad Sci* 1992;652:83-101.

65. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:129-36.
66. Maestripieri D, Hoffman CL, Anderson GM et al. Mother-infant interactions in free-ranging rhesus macaques: relationships between physiological and behavioral variables. *Physiol Behav* 2009;96:613-9.
67. Feldman R. Bio-behavioral synchrony: a model for integrating biological and microsocial behavioral processes in the study of parenting. *Parenting* 2012;12:154-64.
68. Pinkerton J, Dolan P. Family support, social capital, resilience and adolescent coping. *Child Fam Soc Work* 2007;12:219-28.
69. Scarf D, Moradi S, McGaw K et al. Somewhere I belong: long-term increases in adolescents' resilience are predicted by perceived belonging to the ingroup. *Br J Soc Psychol* 2016;55:588-99.
70. DeLongis A, Holtzman S. Coping in context: the role of stress, social support, and personality in coping. *J Pers* 2005;73:1633-56.
71. Champagne FA, Meaney MJ. Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. *Behav Neurosci* 2007;121:1353-63.
72. Feldman R, Gordon I, Influx M et al. Parental oxytocin and early caregiving jointly shape children's oxytocin response and social reciprocity. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:1154-62.
73. Halevi G, Djalovski A, Kanat-Maymon Y et al. The social transmission of risk: maternal stress physiology, synchronous parenting, and well-being mediate the effects of war exposure on child psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2017;126:1087-103.
74. Pasco Fearon RM, Tomlinson M, Kumsta R et al. Poverty, early care, and stress reactivity in adolescence: findings from a prospective, longitudinal study in South Africa. *Dev Psychopathol* 2017;29:449-64.
75. Burgdorf J, Panksepp J. The neurobiology of positive emotions. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:173-87.
76. Carter CS. The role of oxytocin and vasopressin in attachment. *Psychodyn Psychiatry* 2017;45:499-517.
77. Walum H, Young LJ. The neural mechanisms and circuitry of the pair bond. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:643-54.
78. Li T, Wang P, Wang SC et al. Approaches mediating oxytocin regulation of the immune system. *Front Immunol* 2017;7:693.
79. Morhenn V, Beavin LE, Zak PJ. Massage increases oxytocin and reduces adrenocorticotropin hormone in humans. *Altern Ther Health Med* 2012;18:11-8.
80. Szeto A, Nation DA, Mendez AJ et al. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E1495-501.
81. Clodi M, Vila G, Geyeregger R et al. Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E686-91.
82. Ulmer-Yaniv A, Avitsur R, Kanat-Maymon Y et al. Affiliation, reward, and immune biomarkers coalesce to support social synchrony during periods of bond formation in humans. *Brain Behav Immun* 2016;56:130-9.
83. Gouin J-P, Carter CS, Pournajafi-Nazarloo H et al. Marital behavior, oxytocin, vasopressin, and wound healing. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:1082-90.
84. Varian BJ, Poutahidis T, DiBenedictis BT et al. Microbial lysate upregulates host oxytocin. *Brain Behav Immun* 2017;61:36-49.
85. Feldman R. The neurobiology of human attachments. *Trends Cogn Sci* 2017;21:80-99.
86. Neumann ID. Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol* 2008;20:858-65.
87. Feldman R, Braun K, Champagne FA. The neural mechanisms and consequences of paternal caregiving. *Nat Rev Neurosci* 2019;20:1-20.
88. Kohl J, Babayan BM, Rubinstein ND et al. Functional circuit architecture underlying parental behaviour. *Nature* 2018;556:326-31.
89. Abraham E, Hendler T, Shapira-Lichter I et al. Father's brain is sensitive to childcare experiences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:9792-7.
90. Sokolowski K, Corbin JG. Wired for behaviors: from development to function of innate limbic system circuitry. *Front Mol Neurosci* 2012;5:55.
91. Gur R, Tendler A, Wagner S. Long-term social recognition memory is mediated by oxytocin-dependent synaptic plasticity in the medial amygdala. *Biol Psychiatry* 2014;76:377-86.
92. Bosch OJ, Waldherr M, Nair HP et al. Viral vector-mediated overexpression of oxytocin receptors in the amygdala of virgin rats increases aggression and reduces anxiety. *Front Neuroendocrinol* 2006;27:124-5.
93. Bosch OJ, Meddle SL, Beiderbeck DI et al. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. *J Neurosci* 2005;25:6807-15.
94. Aggarwal M, Hyland BI, Wickens JR. Neural control of dopamine neurotransmission: implications for reinforcement learning. *Eur J Neurosci* 2012;35:1115-23.
95. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:199-207.
96. Schultz W. Reward functions of the basal ganglia. *J Neural Transm* 2016;123:679-93.
97. Floresco SB. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol* 2015;66:25-52.
98. Grillner S, Hellgren J, Ménard A et al. Mechanisms for selection of basic motor programs – roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005;28:364-70.
99. Maldonado-Irizarry CS, Kelley AE. Differential behavioral effects following microinjection of an NMDA antagonist into nucleus accumbens subregions. *Psychopharmacology* 1994;116:65-72.
100. Olazábal DE, Young LJ. Oxytocin receptors in the nucleus accumbens facilitate "spontaneous" maternal behavior in adult female prairie voles. *Neuroscience* 2006;141:559-68.
101. Báez-Mendoza R, Schultz W. The role of the striatum in social behavior. *Front Neurosci* 2013;7:233.
102. Dölen G, Darvishzadeh A, Huang KW et al. Social reward requires co-ordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature* 2013;501:179-84.
103. Ross HE, Cole CD, Smith Y et al. Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles. *Neuroscience* 2009;162:892-903.
104. Numan M, Young LJ. Neural mechanisms of mother-infant bonding and pair bonding: similarities, differences, and broader implications. *Horm Behav* 2015;77:98-112.
105. Darwin C. *On the origin of the species*. London: Murray, 1859.
106. Buisman-Pijlman FTA, Sumracki NM, Gordon JJ et al. Individual differences underlying susceptibility to addiction: role for the endogenous oxytocin system. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;119:22-38.
107. Belujon P, Grace AA. Restoring mood balance in depression: ketamine reverses deficit in dopamine-dependent synaptic plasticity. *Biol Psychiatry* 2014;76:927-36.
108. Pignatelli M, Bonci A. Role of dopamine neurons in reward and aversion: a synaptic plasticity perspective. *Neuron* 2015;86:1145-57.
109. Abraham E, Raz G, Zagoory-Sharon O et al. Empathy networks in the parental brain and their long-term effects on children's stress reactivity and behavior adaptation. *Neuropsychologia* 2018;116:75-85.
110. Abraham E, Hendler T, Zagoory-Sharon O et al. Network integrity of the parental brain in infancy supports the development of children's social competencies. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11:1707-18.
111. Abraham E, Gilam G, Kanat-Maymon Y et al. The human coparental bond implicates distinct corticostriatal pathways: longitudinal impact on family formation and child well-being. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:2301-13.
112. Pratt M, Goldstein A, Feldman R. Child brain exhibits a multi-rhythmic response to attachment cues. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2018;13:957-66.
113. Pratt M, Zeev-Wolf M, Goldstein A et al. Exposure to early and persistent maternal depression impairs the neural basis of attachment in preadolescence. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;93:21-30.
114. Feldman R. Parent-infant synchrony and the construction of shared timing: physiological precursors, developmental outcomes, and risk conditions. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2007;48:329-54.
115. Feldman R. Parent-infant synchrony: a biobehavioral model of mutual influences in the formation of affiliative bonds. *Monogr Soc Res Child Dev* 2012;77:42-51.
116. Feldman R, Magori-Cohen R, Galili G et al. Mother and infant coordinate heart rhythms through episodes of interaction synchrony. *Infant Behav Dev* 2011;34:569-77.
117. Feldman R, Gordon I, Zagoory-Sharon O. Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent-infant synchrony: considering stress and affiliation components of human bonding. *Dev Sci* 2011;14:752-61.
118. Levy J, Goldstein A, Feldman R. Perception of social synchrony induces mother-child gamma coupling in the social brain. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017;12:1036-46.
119. Feldman R, Singer M, Zagoory-Sharon O et al. Touch attenuates infants' physiological reactivity to stress. *Dev Sci* 2010;13:271-8.
120. Ulmer-Yaniv A, Djalovski A, Yirmiya K et al. Maternal immune and affiliative biomarkers and sensitive parenting mediate the effects of chronic early trauma on child anxiety. *Psychol Med* 2018;48:1020-33.
121. Feldman R. From biological rhythms to social rhythms: physiological precursors of mother-infant synchrony. *Dev Psychol* 2006;42:175-88.
122. Feldman R. The relational basis of adolescent adjustment: trajectories of mother-child interactive behaviors from infancy to adolescence shape adolescents' adaptation. *Attach Hum Dev* 2010;12:173-92.

123. Oyama S. The ontogeny of information: developmental systems and evolution. Durham: Duke University Press, 2000.
124. Davis M, West K, Bilms J et al. A systematic review of parent-child synchrony: it is more than skin deep. *Dev Psychobiol* 2018;60:674-91.
125. Noy L, Levit-Binun N, Golland Y. Being in the zone: physiological markers of togetherness in joint improvisation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:187.
126. Feldman R. On the origins of background emotions: from affect synchrony to symbolic expression. *Emotion* 2007;7:601-11.
127. Feldman R. Mother-infant synchrony and the development of moral orientation in childhood and adolescence: direct and indirect mechanisms of developmental continuity. *Am J Orthopsychiatry* 2007;77:582-97.
128. Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:265-76.
129. Kolb B, Gibb R, Robinson TE. Brain plasticity and behavior. *Curr Dir Psychol Sci* 2003;12:1-5.
130. Webb AR, Heller HT, Benson CB et al. Mother's voice and heartbeat sounds elicit auditory plasticity in the human brain before full gestation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:3152-7.
131. Pereira M. Structural and functional plasticity in the maternal brain circuitry. *New Dir Child Adolesc Dev* 2016;2016:23-46.
132. Leuner B, Glasper ER, Gould E. Parenting and plasticity. *Trends Neurosci* 2010;33:465-73.
133. Scoglio AAJ, Rudat DA, Garvert D et al. Self-compassion and responses to trauma: the role of emotion regulation. *J Interpers Violence* 2018;33:2016-36.
134. Schore AN. Attachment affect regulation, and the developing right brain: linking developmental neuroscience to pediatrics. *Pediatr Rev* 2005;26:204-17.
135. Cole PM, Martin SE, Dennis TA. Emotion regulation as a scientific construct: methodological challenges and directions for child development research. *Child Dev* 2004;75:317-33.
136. Fogel A. *Developing through relationships: origins of communication, self and culture*. Chicago: University of Chicago Press, 1993.
137. Thelen E, Smith LB. *A dynamic systems approach to the development of cognition and action*. Cambridge: MIT Press, 1994.
138. Feldman R. The development of regulatory functions from birth to 5 years: insights from premature infants. *Child Dev* 2009;80:544-61.
139. Tucker DM, Derryberry D, Luu P. Anatomy and physiology of human emotion: vertical integration of brainstem, limbic, and cortical systems. In: Borod J (ed). *Handbook of the neuropsychology of emotion*. New York: Oxford University Press, 2000:56-79.
140. Eisenberg N. Emotion, regulation, and moral development. *Annu Rev Psychol* 2000;51:665-97.
141. McRae K, Gross JJ, Weber J et al. The development of emotion regulation: an fMRI study of cognitive reappraisal in children, adolescents and young adults. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2012;7:11-22.
142. Wilson EO. *The social conquest of earth*. New York: Liveright, 2013.
143. Jurek B, Neumann ID. The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior. *Physiol Rev* 2018;98:1805-908.
144. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality. *Perspect Psychol Sci* 2015;10:227-37.
145. Insel TR, Young LJ. Neuropeptides and the evolution of social behavior. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:784-9.
146. Stevens FL, Wiesman O, Feldman R et al. Oxytocin and behavior: evidence for effects in the brain. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25:96-102.
147. Nunes S, Fite JE, Patera KJ et al. Interactions among paternal behavior, steroid hormones, and parental experience in male marmosets (*Callithrix kuhlii*). *Horm Behav* 2001;39:70-82.
148. Saltzman W, Harris BN, De Jong TR et al. Paternal care in biparental rodents: intra- and inter-individual variation. *Integr Comp Biol* 2017;57:589-602.
149. Lukas D, Clutton-Brock TH. The evolution of social monogamy in mammals. *Science* 2013;341:526-30.
150. Kleiman DG. Monogamy in mammals. *Q Rev Biol* 1977;52:39-69.
151. Emlen ST. An evolutionary theory of the family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8092-9.
152. Huber S, Millesi E, Dittami JP. Paternal effort and its relation to mating success in the European ground squirrel. *Anim Behav* 2002;63:157-64.
153. Smith HG, Hardling R. Clutch size evolution under sexual conflict enhances the stability of mating systems. *Proc R Soc B Biol Sci* 2000;267:2163-70.
154. Stockley P, Hobson L. Paternal care and litter size coevolution in mammals. *Proc R Soc B Biol Sci* 2016;283.
155. Wright HWY. Paternal den attendance is the best predictor of offspring survival in the socially monogamous bat-eared fox. *Anim Behav* 2006;71:503-10.
156. Wright SL, Brown RE. The importance of paternal care on pup survival and pup growth in *Peromyscus californicus* when required to work for food. *Behav Processes* 2002;60:41-52.
157. Opie C, Atkinson QD, Dunbar RIM et al. Male infanticide leads to social monogamy in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:13328-32.
158. Lamb ME. *The role of the father in child development*. Chichester: Wiley, 2010.
159. Hewlett BS. *Father-child relations: cultural and biosocial contexts*. Abingdon-on-Thames: Routledge, 1992.
160. Parker G, Simmons LW. Parental investment and the control of sexual selection: predicting the direction of sexual competition. *Proc R Soc Lond B* 1996;263:315-21.
161. Flinn MV. Correlates of reproductive success in a Caribbean village. *Hum Ecol* 1986;14:225-43.
162. Flinn MV, Low BS. Resource distribution, social competition, and mating patterns in human societies. In: Rubenstein DI, Wrangham R (eds). *Ecological aspects of social evolution*. Princeton: Princeton University Press, 1986:217-43.
163. Coley RL. Children's socialization experiences and functioning in single-mother households: the importance of fathers and other men. *Child Dev* 1998;69:219-30.
164. Sarkadi A, Kristiansson R, Oberklaid F et al. Fathers' involvement and children's developmental outcomes: a systematic review of longitudinal studies. *Acta Paediatr* 2008;97:153-8.
165. Feldman R, Bamberger E, Kanat-Maymon Y. Parent-specific reciprocity from infancy to adolescence shapes children's social competence and dialogical skills. *Attach Hum Dev* 2013;15:407-23.
166. Nelson C, Valliant PM. Personality dynamics of adolescent boys where the father was absent. *Percept Mot Skills* 1993;76:435-43.
167. Sigle-Rushton W, McLanahan S. *Father absence and child wellbeing: a critical review*. New York: Russell Sage Foundation, 2004.
168. Dunbar RI, Shultz S. Understanding primate brain evolution. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2007;362:649-58.
169. Morrison RE, Groeneweg M, Breuer T et al. Hierarchical social modularity in gorillas. *Proc R Soc B Biol Sci* 2019;286:20190681.
170. Preis A, Samuni L, Mielke A et al. Urinary oxytocin levels in relation to postconflict affiliations in wild male chimpanzees (*Pan troglodytes verus*). *Horm Behav* 2018;105:28-40.
171. Finkenwirth C, Burkart JM. Long-term-stability of relationship structure in family groups of common marmosets, and its link to proactive prosociality. *Physiol Behav* 2017;173:79-86.
172. Park CL. Making sense of the meaning literature: an integrative review of meaning making and its effects on adjustment to stressful life events. *Psychol Bull* 2010;136:257-301.
173. Brewer-Smyth K, Koenig HG. Could spirituality and religion promote stress resilience in survivors of childhood trauma? *Issues Ment Health Nurs* 2014;35:251-6.
174. Bryant-Davis T, Ellis MU, Burke-Maynard E et al. Religiosity, spirituality, and trauma recovery in the lives of children and adolescents. *Prof Psychol Res Pract* 2012;43:306-14.
175. Athukorala P. Indian Ocean tsunami: disaster, generosity and recovery. *Asian Econ J* 2012;26:211-31.
176. Landau J. Enhancing resilience: families and communities as agents for change. *Fam Process* 2007;46:351-65.
177. Aldrich DP, Meyer MA. Social capital and community resilience. *Am Behav Sci* 2015;59:254-69.
178. James W. *The will to believe*. New York: Dover, 1956.
179. Damasio AR. *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*. New York: Harcourt, 1999.
180. Levy J, Goldstein A, Influss M et al. Adolescents growing up amidst intractable conflict attenuate brain response to pain of outgroup. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:13696-701.
181. De Dreu CKW, Greer LL, Handgraaf MJJ et al. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science* 2010;328:1408-11.
182. Winnicott DW. *Playing and reality*. Abingdon-on-Thames: Routledge, 2012.
183. Levy J, Feldman R. Synchronous interactions foster empathy. *J Exp Neurosci* 2019;13:1-2.
184. Serón-Ferré M, Richter HG, Valenzuela GJ et al. Circadian rhythms in the fetus and newborn: significance of interactions with maternal physiology and the environment. In: Walker D (ed). *Prenatal and postnatal determinants of development*. New York: Humana Press, 2016:147-65.
185. Bronson SL, Bale TL. The placenta as a mediator of stress effects on neurodevelopmental reprogramming. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:207-18.
186. Yen SS. The placenta as the third brain. *J Reprod Med* 1994;39:277-80.

187. Boston M. Recent research in developmental psychology. *J Child Psychother* 1975;4:15-34.
188. Tronick E, Als H, Brazelton TB. Early development of neonatal and infant behavior. In: Falkner F, Tanner JM (eds). *Human growth*. Boston: Springer, 1979:305-28.
189. Tronick EZ. Emotions and emotional communication in infants. *Am Psychol* 1989;44:112-9.
190. Stern DN. One way to build a clinically relevant baby. *Infant Ment Health J* 1994;15:9-25.
191. Granat A, Gadassi R, Gilboa-Schechtman E et al. Maternal depression and anxiety, social synchrony, and infant regulation of negative and positive emotions. *Emotion* 2017;17:11-27.
192. Beebe B, Lachmann F. Maternal self-critical and dependent personality styles and mother-infant communication. *J Am Psychoanal Assoc* 2017; 65:491-508.
193. Feldman R, Greenbaum CW, Yirmiya N. Mother-infant affect synchrony as an antecedent of the emergence of self-control. *Dev Psychol* 1999;35:223-31.
194. Friston KJ. Waves of prediction. *PLoS Biol* 2019;17:e3000426.
195. Kilner JM, Friston KJ, Frith CD. Predictive coding: an account of the mirror neuron system. *Cogn Process* 2007;8:159-166.
196. Sedley W, Gander PE, Kumar S et al. Neural signatures of perceptual inference. *Elife* 2016;5:e11476.
197. Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron* 2015;88:220-35.
198. Kinreich S, Djalovski A, Kraus L et al. Brain-to-brain synchrony during naturalistic social interactions. *Sci Rep* 2017;7:17060.
199. Cao W, Lin S, Xia Q et al. Gamma oscillation dysfunction in mPFC leads to social deficits in neuroligin 3 R451C knockin mice. *Neuron* 2018;97:1253-60.e7.
200. Cho KKA, Hoch R, Lee AT et al. Gamma rhythms link prefrontal interneuron dysfunction with cognitive inflexibility in *Dlx5/6+/-* mice. *Neuron* 2015;85:1332-43.
201. Levy J, Goldstein A, Pratt M et al. Maturation of pain empathy from child to adult shifts from single to multiple neural rhythms to support interoceptive representations. *Sci Rep* 2018;8:1-9.
202. Gireesh ED, Plenz D. Neuronal avalanches organize as nested theta- and beta/gamma-oscillations during development of cortical layer 2/3. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:7576-81.
203. Gendron M, Barrett LF. Emotion perception as conceptual synchrony. *Emot Rev* 2018;10:101-10.
204. Mirmiran M, Maas YGH, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2003;7:321-34.
205. Okai T, Kozuma S, Shinozuka N et al. A study on the development of sleep/wakefulness cycle in the human fetus. *Early Hum Dev* 1992;29:391-6.
206. Pildner von Steinburg S, Boulesteix A-L, Lederer C et al. What is the "normal" fetal heart rate? *Peer J* 2013;1:e82.
207. Mulder EJJ, Visser GHA. Fetal behavior: clinical and experimental research in the human. In: Reissland N, Kisilevsky BS (eds). *Fetal development*. Cham: Springer, 2016:87-105.
208. Waddell BJ, Wharfe MD, Crew RC et al. A rhythmic placenta? Circadian variation, clock genes and placental function. *Placenta* 2012;33:533-9.
209. Feldman R, Eidelman AI, Rotenberg N. Parenting stress, infant emotion regulation, maternal sensitivity, and the cognitive development of triplets: a model for parent and child influences in a unique ecology. *Child Dev* 2004;75:1774-91.
210. Feldman R, Eidelman AI. Biological and environmental initial conditions shape the trajectories of cognitive and social-emotional development across the first years of life. *Dev Sci* 2009;12:194-200.
211. Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF et al. Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biol Psychiatry* 2010;68:377-82.
212. Feldman R. Infant-mother and infant-father synchrony: the coregulation of positive arousal. *Infant Ment Health J* 2003;24:1-23.
213. Feldman R. The social neuroendocrinology of human parenting. In: Bornstein MH (ed). *Handbook of parenting*. London: Routledge, 2019:220-49.
214. Atzil S, Hendler T, Feldman R. Specifying the neurobiological basis of human attachment: brain, hormones, and behavior in synchronous and intrusive mothers. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2603-15.
215. Gordon I, Feldman R. Synchrony in the triad: a microlevel process model of coparenting and parent-child interactions. *Fam Process* 2008;47:465-79.
216. Feldman R, Greenbaum CW. Affect regulation and synchrony in mother-infant play as precursors to the development of symbolic competence. *Infant Ment Health J* 1997;18:4-23.
217. Feldman R, Masalha S. Parent-child and triadic antecedents of children's social competence: cultural specificity, shared process. *Dev Psychol* 2010;46:455-67.
218. Halevi G, Djalovski A, Vengrober A et al. Risk and resilience trajectories in war-exposed children across the first decade of life. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:1183-93.
219. Pratt M, Goldstein A, Levy J et al. Maternal depression across the first years of life impacts the neural basis of empathy in preadolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:20-29.e3.
220. Ulmer-Yaniv A, Djalovski A, Priel A et al. Maternal depression alters stress and immune biomarkers in mother and child. *Depress Anxiety* 2018;35:1145-57.
221. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:169-84.
222. Meaney MJ. Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions. *Child Dev* 2010;81:41-79.
223. Beck S, Wojdyla D, Say L et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88:31-8.
224. Coplan J, Andrews M, Rosenblum L et al. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1619-23.
225. Coplan JD, Smith EL, Altemus M et al. Variable foraging demand rearing: sustained elevations in cisternal cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentrations in adult primates. *Biol Psychiatry* 2001;50:200-4.
226. Apter-Levy Y, Feldman R, Vakart A et al. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: the moderating role of oxytocin. *Am J Psychiatry* 2013;170:1161-8.
227. Priel A, Djalovski A, Zagoory-Sharon O et al. Maternal depression impacts child psychopathology across the first decade of life: oxytocin and synchrony as markers of resilience. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip* 2019;60:30-42.
228. Apter-Levy Y, Pratt M, Vakart A et al. Maternal depression across the first years of life compromises child psychosocial adjustment; relations to child HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology* 2016;64:47-56.
229. Feldman R, Granat A, Pariante C et al. Maternal depression and anxiety across the postpartum year and infant social engagement, fear regulation, and stress reactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:919-27.
230. Vakrat A, Apter-Levy Y, Feldman R. Sensitive fathering buffers the effects of chronic maternal depression on child psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev* 2018;49:779-85.
231. Vakrat A, Apter-Levy Y, Feldman R. Fathering moderates the effects of maternal depression on the family process. *Dev Psychopathol* 2018;30:27-38.
232. Feldman R, Masalha S. The role of culture in moderating the links between early ecological risk and young children's adaptation. *Dev Psychopathol* 2007;19:1-21.
233. Pratt M, Apter-Levy Y, Vakart A et al. Maternal depression and child oxytocin response; moderation by maternal oxytocin and relational behavior. *Depress Anxiety* 2015;32:635-46.
234. Brüne M. Does the oxytocin receptor polymorphism (rs2254298) confer "vulnerability" for psychopathology or "differential susceptibility"? Insights from evolution. *BMC Med* 2012;10:38.
235. Feldman R, Vengrober A, Ebstein RP. Affiliation buffers stress: cumulative genetic risk in oxytocin-vasopressin genes combines with early caregiving to predict PTSD in war-exposed young children. *Transl Psychiatry* 2014;4:e370.
236. Feldman R, Vengrober A, Eidelman-Rothman M et al. Stress reactivity in war-exposed young children with and without posttraumatic stress disorder: relations to maternal stress hormones, parenting, and child emotionality and regulation. *Dev Psychopathol* 2013;25:943-55.
237. Yirmiya K, Djalovski A, Motsan S et al. Stress and immune biomarkers interact with parenting behavior to shape anxiety symptoms in trauma-exposed youth. *Psychoneuroendocrinology* 2018;98:153-60.
238. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.
239. Axelrod V, Rees G, Bar M. The default network and the combination of cognitive processes that mediate self-generated thought. *Nat Hum Behav* 2017;1:896-910.
240. Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front Hum Neurosci* 2014;8:1-15.
241. Satpute AB, Lindquist KA. The default mode network's role in discrete emotion. *Trends Cogn Sci* 2019;23:851-64.

242. Schäfer CB, Morgan BR, Ye AX et al. Oscillations, networks, and their development: MEG connectivity changes with age. *Hum Brain Mapp* 2014;35:5249-61.
243. Zeev-Wolf M, Levy J, Goldstein A et al. Chronic early stress impairs default mode network connectivity in preadolescents and their mothers. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;4:72-80.
244. Levy J, Goldstein A, Feldman R. The neural development of empathy is sensitive to caregiving and early trauma. *Nat Commun* 2019;10:1905.
245. Levy J, Yirmiya K, Goldstein A et al. Chronic trauma impairs the neural basis of empathy in mothers: relations to parenting and children's empathic abilities. *Dev Cogn Neurosci* 2019;38:100658.
246. Feldman R, Eidelman AI, Sirota L et al. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. *Pediatrics* 2002;110:16-26.
247. Feldman R, Weller A, Sirota L et al. Skin-to-skin contact (kangaroo care) promotes self-regulation in premature infants: sleep-wake cyclicity, arousal modulation, and sustained exploration. *Dev Psychol* 2002;38:194-207.
248. Feldman R. Mother-infant skin-to-skin contact (kangaroo care): theoretical, clinical, and empirical aspects. *Infants Young Child* 2004;2:145-61.
249. Feldman R, Eidelman AI. Direct and indirect effects of breast milk on the neurobehavioral and cognitive development of premature infants. *Dev Psychobiol* 2003;43:109-19.
250. Feldman R, Rosenthal Z, Eidelman AI. Maternal-preterm skin-to-skin contact enhances child physiologic organization and cognitive control across the first 10 years of life. *Biol Psychiatry* 2014;75:56-64.
251. Zaki J, Weber J, Bolger N et al. The neural bases of empathic accuracy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:11382-7.
252. Mackes NK, Golm D, O'Daly OG et al. Tracking emotions in the brain – revisiting the Empathic Accuracy Task. *Neuroimage* 2018;178:677-86.
- DOI:10.1002/wps.20729

Validez y utilidad de la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP): I. Superespectro de la psicosis

Roman Kotov¹, Katherine G. Jonas¹, William T. Carpenter², Michael N. Dretsch³, Nicholas R. Eaton⁴, Miriam K. Forbes⁵, Kelsie T. Forbush⁶, Kelsey Hobbs⁷, Ulrich Reininghaus⁸⁻¹⁰, Tim Slade¹¹, Susan C. South¹², Matthew Sunderland¹¹, Monika A. Waszczuk¹, Thomas A. Widiger¹³, Aidan G.C. Wright¹⁴, David H. Zald¹⁵, Robert F. Krueger⁷, David Watson¹⁶; HiTOP Utility Workgroup*

¹Department of Psychiatry, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; ²Department of Psychiatry, University of Maryland, Baltimore, MD, USA; ³Walter Reed Army Institute of Research, US Army Medical Research Directorate - West, Silver Spring, MD, USA; ⁴Department of Psychology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; ⁵Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, Australia; ⁶Department of Psychology, University of Kansas, Lawrence, KS, USA; ⁷Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ⁸Department of Public Mental Health, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Germany; ⁹ESRC Centre for Society and Mental Health, King's College London, London, UK; ¹⁰Centre for Epidemiology and Public Health, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹¹Matilda Centre for Research in Mental Health and Substance Abuse, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ¹²Department of Psychological Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN, USA; ¹³Department of Psychology, University of Kentucky, Lexington, KY, USA; ¹⁴Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ¹⁵Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; ¹⁶Department of Psychology, University of Notre Dame, South Bend, IN, USA

*Los miembros del Grupo de Trabajo sobre Utilidad de HiTOP se enumeran en el Apéndice

La Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) representa un esfuerzo científico para abordar las deficiencias de los diagnósticos tradicionales de los trastornos mentales, que padecen límites arbitrarios entre la psicopatología y la normalidad, la concurrencia frecuente de trastornos, la heterogeneidad dentro de los trastornos y la inestabilidad diagnóstica. En este artículo se sintetiza la evidencia sobre la validez y utilidad de los espectros del trastorno del pensamiento y del desapego de HiTOP. Estos espectros están compuestos por síntomas y rasgos de inadaptación que en la actualidad se incluyen en la esquizofrenia, otros trastornos psicóticos y trastornos esquizotípico, paranoide y esquizoide de la personalidad. El trastorno del pensamiento fluctúa desde pruebas de realidad normales, hasta psicoticismo como rasgo de inadaptación, alucinaciones y delirios. El desapego fluctúa desde la introversión al desapego de inadaptación, el afecto embotado y la avocación. Hay extensa evidencia que respalda la validez de los espectros del trastorno del pensamiento y el desapego, pues cada espectro refleja genética común, factores de riesgo ambientales, antecedentes en la infancia, anomalías cognitivas, alteraciones neuronales, biomarcadores y respuesta al tratamiento. Algunas de estas características son específicas de un espectro y otras son compartidas, sugiriendo la existencia de un superespectro de psicosis general. Se necesita más investigación para ampliar este modelo, por ejemplo, aclarar si manía y disociación pertenecen al trastorno del pensamiento, y a los procesos explicativos que impulsan el desarrollo de los espectros y sus subdimensiones. En comparación con los diagnósticos tradicionales, los espectros del trastorno del pensamiento y del desapego demostraron una utilidad sustancialmente mejorada: mayor fiabilidad, potencia explicativa y predictiva, y superior aceptabilidad para los profesionales clínicos. Se dispone de mediciones validadas para implementar el sistema en la práctica. La caracterización más informativa, fiable y válida de la psicopatología relacionada con la psicosis que ofrece HiTOP puede hacer que el diagnóstico sea más útil para la investigación y la atención clínica.

Palabras clave: HiTOP, psicosis, trastorno del pensamiento, desapego, esquizofrenia, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, psicoticismo, introversión, utilidad clínica.

(Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT, Dretsch MN, Eaton NR, Forbes MK, et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): I. Psychosis superspectrum. *World Psychiatry* 2020;19:151-172)

El consorcio de Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) fue formado por nosólogos psiquiátricos para integrar la evidencia de estudios sobre la organización de la psicopatología y bosquejar un sistema basado en estos datos¹. Esta iniciativa está motivada por las deficiencias de las taxonomías tradicionales: límites arbitrarios entre psicopatología y normalidad, inestabilidad diagnóstica, heterogeneidad dentro de los trastornos, concurrencia frecuente de trastornos y la incapacidad para explicar los casos sub-umbral. El sistema HiTOP aborda estos problemas al: a) definir la psicopatología en términos de las dimensiones de la función psicológica que van de lo normal a lo anormal, b) identificar dimensiones basadas en la covarianza observada entre signos, síntomas y conductas desadaptativas; y c) combinar estas dimensiones primarias en espectros más amplios.

El enfoque dimensional resuelve el problema de los límites arbitrarios y la inestabilidad diagnóstica, como lo demuestra la elevada fiabilidad prueba-repetición de las construcciones de psicopatología dimensional²⁻⁵. Asimismo, ningún paciente está excluido del sistema, pues incluso individuos con síntomas subliminales o perfiles de síntomas inusuales se pueden caracterizar en un conjunto de dimensiones. El modelo HiTOP reduce la heterogeneidad

dentro de las construcciones al agrupar los síntomas relacionados y asignar síntomas no relacionados a diferentes dimensiones⁶⁻⁹. Se reconoce la comorbilidad en este sistema mediante la asignación de trastornos relacionados al mismo espectro. La organización jerárquica permite la descripción flexible de un paciente en función de espectros amplios o subdimensiones estrechas, dependiendo del grado de especificidad que se desee.

El sistema HiTOP actualmente incluye seis espectros de orden superior: interiorización, somatomorfo, exteriorización desinhibida, exteriorización antagonista, trastorno del pensamiento y desapego¹. Estas dimensiones psicopatológicas principales reflejan diferencias individuales en un determinado dominio en toda la población. Los espectros se pueden combinar en superespectros más grandes: disfunción emocional (interiorización y somatomorfo), externalización (desinhibida y antagonista) y psicosis (trastorno del pensamiento y desapego)¹⁰⁻¹⁴. Por encima de los superespectros se ubica la psicopatología general o factor p, una dimensión que contiene características comunes a todos los trastornos mentales^{15,16}.

El sistema HiTOP derivó de un gran cuerpo de investigación estructural^{1,17,18}, pero su validez y utilidad externas están menos

establecidas, ya que las anteriores revisiones de estos temas tenían un alcance limitado¹⁹⁻²¹. Para abordar esta deficiencia, el consorcio del Grupo de Trabajo de Utilidad de HiTOP reunió equipos de expertos para que revisaran de manera sistemática la evidencia sobre la validez y utilidad del sistema. Las revisiones de expertos se organizaron de acuerdo con los tres superespectros. El presente estudio es el primero de esta serie y se centra en el superespectro de la psicosis.

Este superespectro abarca dos espectros: trastorno del pensamiento y desapego. El espectro del trastorno del pensamiento describe diferencias individuales que van desde el pensamiento convencional y no creativo hasta la percepción y la cognición que solo se basan tenuemente en la realidad. Incluye síntomas positivos y el rasgo de psicoticismo de la personalidad, también conocido como esquizotipia positiva²²⁻²⁷. La etiqueta “trastorno del pensamiento” tiene como objetivo capturar estos elementos diversos y es diferente del trastorno del pensamiento formal (es decir, pensamiento y discurso incoherentes), que es uno de los múltiples síntomas en el espectro. El espectro de desapego describe diferencias individuales en la volición (que van desde la búsqueda energética de objetivos hasta la apatía), la sociabilidad (que va desde un fuerte compromiso social hasta el desinterés en las personas), y la expresión afectiva (que va desde lo altamente expresivo a lo restringido). Este espectro abarca desde el rasgo de introversión de la personalidad hasta la esquizotipia negativa y los síntomas negativos^{22,28-32}.

Los espectros incluyen tanto rasgos como síntomas desadaptativos. Estos son paralelos entre sí, pero reflejan diferentes escalas de tiempo. Los signos y síntomas reflejan el estado actual, problemas que pueden ser agudos y transitorios; mientras que los rasgos desadaptativos captan los niveles típicos de estos problemas a lo largo de muchos años y son bastante crónicos^{33,34}. Por ejemplo, los síntomas de desorganización indican una perturbación actual en la organización o expresión del pensamiento y un comportamiento extraño, mientras que la peculiaridad de rasgo describe problemas muy similares pero evaluados en el curso de la vida. De hecho, la desorganización y la peculiaridad están estrechamente alineadas desde el punto de vista empírico^{35,36}. Además, los rasgos desadaptativos cambian con el tiempo, pero de manera gradual y más lenta que los síntomas³⁷⁻³⁹. Asimismo, los rasgos abarcan una gama más amplia de diferencias individuales, que van desde el sano hasta el vulnerable y sintomático⁴⁰⁻⁴², proporcionando así información útil para el pronóstico y sobre la etiología que complementa la evaluación basada en los síntomas.

HiTOP sigue a una larga tradición de modelos que postulan un espectro que abarca desde la normalidad hasta la personalidad patológica y la esquizofrenia⁴³⁻⁴⁵, y los elabora utilizando técnicas modernas de modelado estadístico y nueva evidencia. También se basa en la idea de un fenotipo de psicosis extendido, una entidad transdiagnóstica que incluye experiencias psicóticas subclínicas, así como psicosis franca⁴⁶⁻⁴⁹. El espectro del trastorno del pensamiento abarca este fenotipo, y lo extiende para incluir el psicoticismo como rasgo, formando una dimensión que abarca a toda la población. La conceptualización HiTOP de los trastornos psicóticos también es coherente con los modelos de estadificación y los enfoques clínicos de alto riesgo⁵⁰⁻⁵³, pues HiTOP describe espectros a lo largo de los cuales las personas avanzan desde la vulnerabilidad sub-umbral a los síntomas.

En este artículo, analizamos la evidencia sobre coherencia estructural y composición del trastorno del pensamiento y el desapego, y consideramos la validez y utilidad de estos espectros.

EVIDENCIA ESTRUCTURAL

Composición de las principales dimensiones

El superespectro de la psicosis surge en la investigación sobre la estructura de diagnósticos psiquiátricos¹¹ y los rasgos de personalidad desadaptativos⁵⁴. Está bien documentado como una dimensión no afectiva de la psicosis que abarca síntomas positivos y negativos^{6-8,55}. Esta unión de síntomas positivos y negativos o rasgos desadaptativos correspondientes ha sido reconocida clínicamente durante mucho tiempo en los diagnósticos de esquizofrenia y trastorno esquizotípico de la personalidad. De hecho, se observó que estos diagnósticos definían una dimensión diferente de la disfunción emocional y los superespectros de exteriorización⁵⁶⁻⁶², como se resume en la Tabla 1.

El espectro del trastorno del pensamiento se ha recogido en muchos estudios, que lo han definido principalmente por los síntomas positivos o las experiencias psicóticas^{26,63-66}. Además, los estudios sobre patología de la personalidad identifican consistentemente la dimensión correspondiente del psicoticismo⁶⁷⁻⁷¹. El espectro del desapego ha sido reportado en múltiples estudios de trastornos mentales^{11,26,62,71-73}. Surgió en la investigación sobre la psicosis como una dimensión distinta de los síntomas negativos^{7,8,30,55,74,75}. Además, el desapego se ha replicado varias veces en estudios de rasgos desadaptativos⁶⁷⁻⁷⁰, y su rango saludable –introversión– está ampliamente documentado^{32,71,76-78}.

En general, los estudios estructurales sugieren que la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo y los trastornos esquizotípico y paranoide de la personalidad reflejan elevaciones en los espectros de trastorno del pensamiento y de desapego (Tabla 1). Otros trastornos psicóticos están vinculados específicamente con el espectro del trastorno del pensamiento, mientras que los trastornos de personalidad esquizoide y evitativo están vinculados únicamente con el desapego.

En varios estudios se ha considerado el trastorno obsesivo-compulsivo y, aunque algunos lo vinculan con el superespectro de la psicosis^{60,63}, la mayoría encontró que cae dentro del superespectro de disfunción emocional^{26,57,58,62,66}. Dos estudios ubicaron el trastorno de personalidad dependiente en el desapego^{62,73}, pero metaanálisis de trastornos de la personalidad y rasgos de inadaptación ubicaron el trastorno de personalidad dependiente en la interiorización^{70,79,80}. Un estudio relacionó el trastorno distímico con el desapego⁷³, pero esto es inconsistente con la extensa evidencia que ubica los trastornos depresivos en la interiorización¹. En consecuencia, no se consideraron aquí esos tres trastornos ni sus síntomas.

Los trastornos disociativos se vincularon al espectro del trastorno del pensamiento en solo un estudio⁶³. Sin embargo, hay bastante literatura que ha documentado vínculos estrechos de los trastornos disociativos con los trastornos psicóticos y el psicoticismo⁸¹⁻⁸³. Estos estudios proporcionaron evidencia de comorbilidad, superposición de síntomas y factores de riesgo comunes que respaldan la ubicación de la disociación dentro del espectro de trastorno del pensamiento. En la investigación sobre la estructura de las alteraciones de la personalidad, los síntomas de disociación se han ubicado en el psicoticismo^{84,85}. De ahí que, asignamos de manera provisional la disociación al trastorno del pensamiento, a la espera de una mayor investigación estructural.

El trastorno bipolar de tipo I se vinculó con el trastorno del pensamiento en tres estudios^{56,58,60} y con la interiorización en uno⁶¹. En otros estudios se informó de una asociación entre manía e

Tabla 1 Estructuras de orden superior que incluyeron trastornos psicóticos o trastorno esquizotípico de la personalidad en estudios basados en entrevista.

Superespectro de psicosis	Tamaño de la muestra	Tipo de muestra	Esquizofrenia	PD esquizotípico	Psicosis, experiencias psicóticas	Bipolar I	PD paranoide	PD esquizoide	PD evasivo	PD dependiente	Trastorno distímico	Trastorno disociativo	TOC
Superespectro de psicosis													
Wolf et al ⁶¹	205	Intrahospitalaria	+			-							
Markon et al ⁶²	8.405	Extrahospitalaria		+	+		+	-					-
Kotov et al ³⁸	2.900	Ambulatoria		+	+	+	+						-
Kotov et al ⁵⁷	469	Intrahospitalaria	+	+									-
Keyes et al ⁵⁶	34.653	Extrahospitalaria		+	+	+	+		+				+
Caspi et al ⁶⁰	1.000	Extrahospitalaria	+										
Shanmugan et al ⁵⁹	9.498	Jóvenes de la comunidad	+		+								
Total	57.130		4/4	4/4	3/3	3/4	3/3	1/2	0/0	0/0	0/0	0/0	1/4
Espectro del trastorno del pensamiento													
Chmielewski ⁶³	381	Ambulatoria		+	+							+	+
Wright et al ⁶⁶	8.841	Extrahospitalaria			+								-
Wright & Simms ²⁶	628	Ambulatoria		+	+								-
Schaefer et al ⁶⁵	2.232	Adolescentes de la comunidad			+		-						
de Jonge et al ⁶⁴	15.499	Extrahospitalaria			+								
Total	27.581		0/0	2/2	5/5	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/3
Espectro del desapego													
Markon et al ⁶²	8.405	Extrahospitalaria							+	+			
Roysamb et al ⁷³	2.794	Extrahospitalaria						+	+	+		+	
Forbes et al ¹¹	2.900	Ambulatoria		+				+	+				
Wright & Simms ²⁶	628	Ambulatoria		-				+	-				
Total	14.727		0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	3/4	2/2	1/1	0/0	0/0	0/0

PD, trastorno de la personalidad; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

interiorización, pero no se examinó una asociación entre manía y trastorno del pensamiento⁸⁶⁻⁸⁹. Incluimos provisionalmente la manía en el trastorno del pensamiento, pero aún hay dudas con respecto a si queda mejor ubicada en la interiorización, combina características de ambos espectros o forma una dimensión distinta de ellos.

Papel de los rasgos desadaptativos

Los rasgos de psicoticismo y desapego surgieron de la investigación sobre los trastornos de la personalidad, y se incluyen en el modelo alternativo del DSM-5 de trastornos de la personalidad. Estas dimensiones también se encontraron en la investigación sobre esquizotipia, una vulnerabilidad de la personalidad a trastornos psicóticos, que identifica distintas dimensiones de esquizotipia positivas y negativas⁹⁰. Surgieron dimensiones similares en la investigación sobre el alto riesgo clínico de psicosis, que describió síndromes de riesgo positivo y negativo⁹¹. Se descubrió que la esquizotipia positiva y el síndrome de riesgo positivo se mapean en el psicoticismo, y la esquizotipia negativa y el síndrome de riesgo negativo en el desapego^{92,93}.

El psicoticismo muestra vínculos claros con el trastorno esquizotípico de la personalidad, la disociación y los trastornos psicóticos^{23,26,85,94,95}. El desapego tiene una asociación específica con el trastorno esquizoide de la personalidad, así como vínculos más débiles con los trastornos evasivo y esquizotípico de la personalidad^{23,26,80,94,95}. Ambos rasgos están estrechamente vinculados a la esquizofrenia^{24,96}. En general, datos transversales sugieren que estos rasgos apuntalan los espectros del trastorno del pensamiento y el desapego.

Estas relaciones se subrayan aún más por la evidencia de que el psicoticismo y el desapego predicen el primer inicio de la psicosis y síntomas negativos^{41,97,98}, lo que es consistente con el punto de vista de que estos rasgos son precursores de los síntomas⁴³. El inicio de la psicosis se predice más por el psicoticismo que el desapego, y el desapego puede considerarse un rasgo de vulnerabilidad para los síntomas negativos y la esquizofrenia⁹⁸. Estos hallazgos son consistentes con las tasas elevadas de aparición futura de esquizofrenia en muestras de pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad que buscan tratamiento^{99,100}.

El desapego está alineado con la introversión y puede considerarse su expresión más extrema y desadaptativa^{32,78,101}. En los trastornos psicóticos se observó que los síntomas positivos se alinean con el psicoticismo, y los síntomas negativos con el desapego y la introversión^{22,28,29,41,102,103}. En consecuencia, los síntomas y rasgos definen en conjunto los espectros HiTOP. Algunas teorías de las relaciones entre los trastornos de la personalidad y los psicóticos planteaban la hipótesis de una discontinuidad latente, con un riesgo de psicosis limitado a un subgrupo cualitativamente distinto^{43,104}. Estudios sobre esta cuestión obtuvieron resultados ambivalentes, y se necesita más investigación para determinar si existen algunas discontinuidades en el superespectro de la psicosis^{105,106}.

Modelo general

Las subdimensiones han sido identificadas consistentemente dentro de los espectros. Los síntomas del trastorno del pensamiento pueden descomponerse en dimensiones de distorsión de

la realidad (alucinaciones y delirios) y desorganización (trastorno del pensamiento formal y comportamiento extraño)¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. La disociación y la manía se pueden agregar como dimensiones provisionales^{56,58,60,63,83}. El espectro también incluye facetas del rasgo de psicoticismo: peculiaridad (apariciencia, lenguaje y conducta peculiares), creencias inusuales (infundadas o mágicas), experiencias inusuales (distorsiones perceptivas, despersonalización y desrealización), y propensión a la fantasía (imaginación vívida y tendencia a absorberse en experiencias internas)^{25,68,78,110}.

Los síntomas de desapego incluyen las dimensiones de inexpressividad y avolición^{7,111-113}. Las características del desapego incluyen el desapego emocional (dificultades en la experiencia, descripción y expresión de los sentimientos), anhedonia (déficit de emociones positivas y energía), retraimiento social (evitación de interacciones interpersonales debido a desinterés) y desinterés romántico (falta de interés en el sexo y en la intimidad)^{25,68,78}. Son posibles más subdivisiones^{74,114,115}, pero todavía no se han establecido.

El modelo general de las dimensiones principales y sus componentes se resume en la Figura 1. Extiende el modelo HiTOP actual¹ en varios aspectos en base a evidencia adicional. Los diagnósticos del DSM-5 no se incluyen en HiTOP, pero constan de las mismas características (signos, síntomas y rasgos). En consecuencia, los espectros se pueden observar en los patrones de comorbilidad entre los trastornos, lo que ayuda a definir estas dimensiones principales de HiTOP. En el presente estudio, nos enfocamos en la validez y utilidad de los espectros del trastorno del pensamiento y del desapego, aunque en el entendido de que contienen múltiples subdimensiones de rasgos y síntomas.

EVIDENCIA SOBRE LA VALIDEZ

El Grupo de Trabajo de Utilidad de HiTOP analizó la validez de los espectros del trastorno del pensamiento y de desapego considerando nueve criterios: genética del comportamiento, genética molecular, factores de riesgo ambientales, anomalías en el procesamiento cognitivo y emocional, sustratos neuronales, biomarcadores, antecedentes del temperamento en la infancia, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

Estos elementos validadores se basan en los once criterios descritos por el Grupo de Estudio de Espectros Diagnósticos de la *American Psychiatric Association* para el proyecto de metaestructura, cuyo objetivo fue identificar grupos coherentes de trastornos mentales¹¹⁶. Los criterios del proyecto de metaestructura fueron una extensión de los validadores propuestos por Robins y Guze¹¹⁷. Entre los 11 criterios, no consideramos la “comorbilidad” y la “similitud de síntomas”, ya que estos están garantizados en la derivación del modelo HiTOP. De hecho, los espectros se definen por desorden y co-ocurrencia de síntomas.

Buscamos determinar si los espectros de trastorno del pensamiento y de desapego son coherentes en cada validador; es decir, si la psicopatología incluida en el espectro tiene asociaciones similares con el criterio. Analizamos la literatura sobre las dimensiones de los síntomas y rasgos incluidos en los dos espectros. También se consideraron los trastornos relacionados, ya que la investigación sobre la validez existente en gran parte se centra en los grupos diagnósticos. Encontramos que los datos sobre algunos trastornos (por ejemplo, disociación) eran muy limitados, y no los analizamos en esta sección de validez.

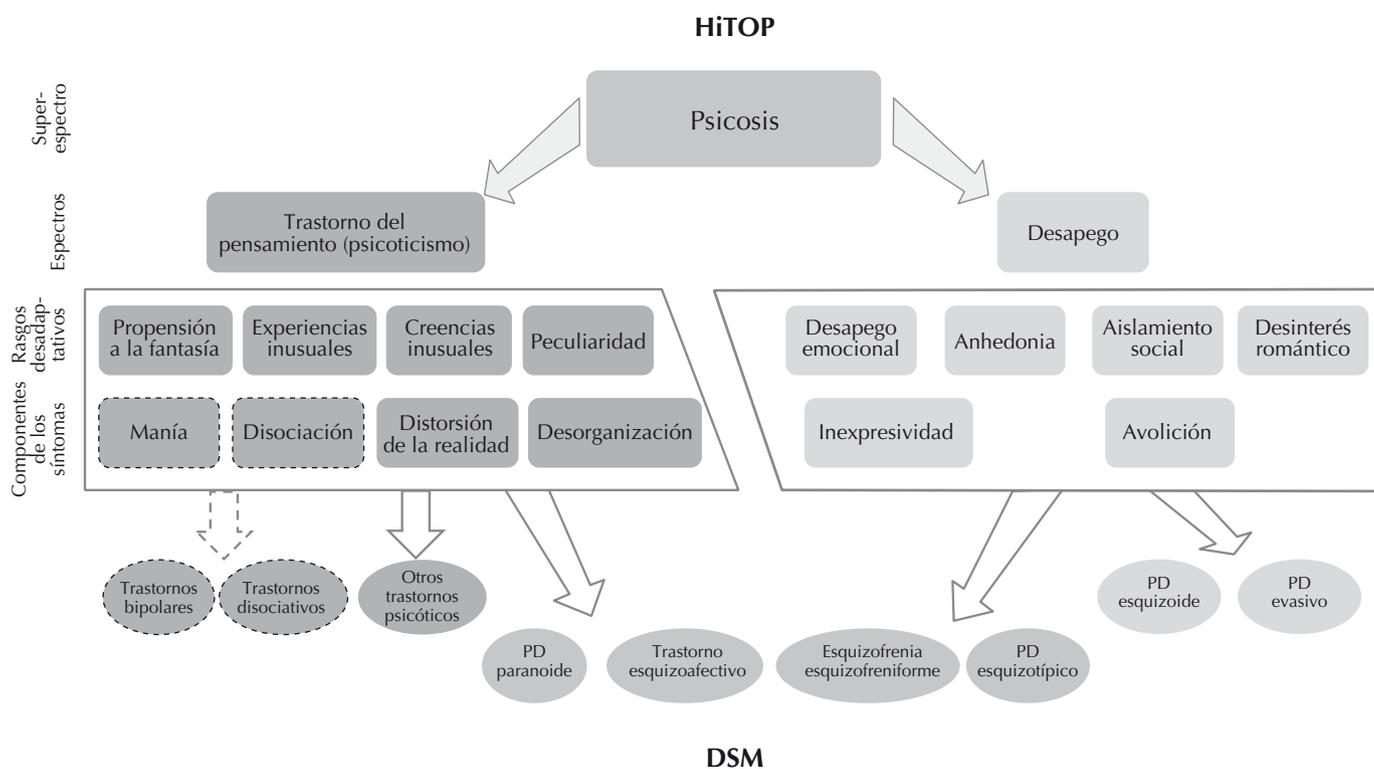


Figura 1 Dimensiones del superespectro de psicosis en de la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP). PD, trastorno de la personalidad.

Evidencia sobre genética del comportamiento

La evidencia de un superespectro de psicosis genéticamente coherente originalmente se observó en estudios familiares. Esta investigación mostró que familiares de personas con esquizofrenia tienen tasas muy elevadas de psicosis no afectiva, trastorno esquizoafectivo, trastornos esquizotípico y paranoide de la personalidad, así como esquizofrenia¹¹⁸. La investigación en gemelos identificó un factor genético similar común a los trastornos esquizotípico, esquizoide y paranoide de la personalidad¹¹⁹.

La evidencia sobre el espectro del trastorno del pensamiento es incluso más convincente. La esquizofrenia, el trastorno bipolar I y el trastorno esquizoafectivo han mostrado un alto grado de superposición genética entre los estudios que han utilizado diseños familiares, de adopción y gemelos¹²⁰⁻¹²³. Este patrón respalda la coherencia genética del espectro del trastorno del pensamiento. Además, los datos familiares sugieren que este espectro es diferente de las susceptibilidades genéticas a problemas de internalización y externalización¹²³. Cabe destacar la importancia de que el modelado de gemelos reveló que el riesgo genético para el trastorno del pensamiento es continuo, de manera que los niveles clínicos y subclínicos del espectro reflejan la misma susceptibilidad genética¹²⁴. Asimismo, se observó que el psicoticismo medido directamente era sustancialmente heredable^{125,126}.

El espectro del desapego se ha vinculado con la esquizofrenia en estudios familiares. Esta investigación estableció que el rasgo de desapego es elevado en familiares de personas con esquizofrenia en comparación con parientes de probandos sanos o probandos con trastornos del estado de ánimo, lo que indica una conexión específica entre desapego y esquizofrenia¹²⁷. Además, la esquizofrenia mostró asociaciones familiares más fuertes con el desapego que con el psicoticismo¹²⁷.

DSM

Estudios en gemelos respaldaron la coherencia genética del espectro del desapego. Identificaron un factor genético común a los trastornos esquizoide y evasivo de la personalidad^{128,129}, y potencialmente también con el trastorno esquizotípico de la personalidad y el trastorno distímico¹²⁸. El factor de desapego genético también surgió en estudios de rasgos desadaptativos en gemelos¹²⁹. Además, un estudio gemelar sobre la personalidad normal y desadaptativa mostró un factor genético definido por desapego, trastornos esquizoide y evasivo de la personalidad, así como introversión (y también escasa apertura)¹³⁰. Este factor fue diferente de las susceptibilidades genéticas con otras formas de patología de la personalidad. Además, el desapego medido directamente muestra una considerable heredabilidad^{125,126}.

En general, esta investigación proporcionó evidencia clara de dos factores genéticos coherentes y distintivos –alineados con psicoticismo y desapego– que sustentan el superespectro propuesto de psicosis. Además, el superespectro en sí es altamente heredable, con un 73% de varianza debido a influencias genéticas¹³¹.

Genética molecular

La investigación sobre genética molecular respalda sólidamente la coherencia genética del espectro del trastorno del pensamiento. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) de esquizofrenia y trastorno bipolar demostraron que muchas variantes genéticas comunes, cada una con una magnitud de efecto pequeña, contribuyen al riesgo para ambos trastornos¹³²⁻¹³⁴. De hecho, la correlación genética entre esquizofrenia y trastorno bipolar es muy alta ($r_g=0,70$)^{132,135}. Esta superposición genética se confirma también por la correlación entre sus puntuaciones de riesgo poligénico^{136,137}. Notablemente, el trastorno bipolar I se relaciona más

fuertemente con la esquizofrenia que con la depresión ($rg=0,71$ vs $0,30$), mientras que ocurre lo opuesto con el trastorno bipolar II ($rg=0,51$ vs $0,69$)¹³². En general la evidencia genética molecular indica una especial conexión entre manía y trastorno del pensamiento. La distorsión de la realidad –que incluye síntomas sub-umbral– y la desorganización se relacionaron con el riesgo genético de esquizofrenia, pero estos efectos fueron modestos y no específicos¹³⁸⁻¹⁴⁰.

La coherencia genética del espectro del desapego no se ha estudiado, pero se han documentado vínculos genéticos entre las dimensiones del desapego y del trastorno del pensamiento, que respaldan el superespectro de la psicosis. Se observó que la puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia predice síntomas negativos tanto en pacientes como en la población general¹⁴⁰⁻¹⁴³. Asimismo, la anhedonia y la baja sociabilidad mostraron correlaciones genéticas moderadas con la esquizofrenia^{144,145}.

Más allá de variantes genéticas comunes, aproximadamente 2-3% de los pacientes con esquizofrenia tienen variantes raras con un efecto sustancial sobre el riesgo para el trastorno, como variaciones en el número de copias (CNV)¹⁴⁶. Las CNV no se han visto implicadas de manera sistemática en el riesgo del superespectro de la psicosis aparte de la esquizofrenia. Sin embargo, en un estudio se encontró una carga elevada de CNV en el trastorno esquizoafectivo¹⁴⁷ y en otro se encontró en individuos con experiencias psicóticas¹³⁸.

En resumen, la investigación sobre genética molecular respalda la coherencia del espectro del trastorno del pensamiento y el superespectro de la psicosis. El trastorno bipolar I se ha relacionado claramente con el trastorno del pensamiento a nivel genético. Sin embargo, sigue sin explicación la estructura genética del desprendimiento y las dimensiones de orden inferior en ambos espectros.

Factores de riesgo ambiental

Se ha identificado una amplia gama de factores de riesgo ambiental para la esquizofrenia y en general para el superespectro de la psicosis¹⁴⁸. Nos centramos aquí en los efectos más replicados.

Las minorías étnicas y los migrantes presentan tasas elevadas de trastornos psicóticos no afectivos y afectivos¹⁴⁹⁻¹⁵³. En la población general, la condición de minoría étnica se asoció con un elevado psicoticismo^{48,154}. En pacientes, la condición de minoría se correlacionó con una distorsión de la realidad más grave, desorganización y síntomas negativos, aunque este último efecto es más débil y menos consistente^{8,155,157}. Múltiples procesos pueden explicar el efecto de la condición de minoría, como la alta adversidad social, aunque todavía no se ha comprendido completamente¹⁵³.

La incidencia de trastornos psicóticos es considerablemente más alta en zonas urbanas que rurales^{158,159}. En pacientes con primer episodio de psicosis, la urbanidad se asoció a una distorsión de la realidad y síntomas de desorganización más graves¹⁵⁶. En la población general, se asoció a elevado psicoticismo¹⁶⁰⁻¹⁶². Los vínculos entre la vida urbana y el desapego no se han estudiado. Es poco probable que el efecto de la vida urbana sobre la psicosis se explique por factores de confusión metodológicos, como la deriva social, pero es dudoso cuales de las múltiples exposiciones comunes en entornos urbanos explican el riesgo elevado¹⁵⁸. Es importante destacar que el efecto al parecer no persiste en países con ingresos bajos y medianos, donde la vida urbana puede ser un índice de mayor acceso a los recursos¹⁶³.

La adversidad y el trauma en la infancia son un potente factor de riesgo para los trastornos psicóticos no afectivos y afectivos¹⁶⁴⁻¹⁶⁵. Esta asociación se observó en todos los niveles de trastorno del pensamiento, desde el psicoticismo hasta los síntomas para el diagnóstico¹⁶⁶. La adversidad en la infancia también es un factor de riesgo para el trastorno bipolar I¹⁶⁷. La adversidad en la infancia está claramente vinculada a síntomas de distorsión de la realidad, mientras que su asociación con síntomas negativos es menos consistente y se ha estudiado menos, y se carece de datos sobre la desorganización¹⁶⁸. En lo que respecta a rasgos, la adversidad en la infancia se asocia sistemáticamente a psicoticismo y hay evidencia preliminar que respalda un vínculo con el desapego^{169,170}.

Se descubrió que el consumo de cannabis predice la aparición de síntomas psicóticos y trastornos psicóticos¹⁷¹. En la población general, se asoció a elevados psicoticismo y desapego, aunque el efecto sobre el último fue más débil^{48,172-174}. En pacientes, el consumo de cannabis se asoció a síntomas de distorsión de la realidad más graves y no siempre se relacionó con otros síntomas¹⁷⁵⁻¹⁷⁹.

En general, estos datos indican factores de riesgo comunes para cada espectro. La condición de minoría étnica y el consumo de cannabis se vincularon a los espectros de desapego y de trastorno del pensamiento, especialmente a este último. La urbanidad y la adversidad en la infancia se vincularon de manera más específica con el espectro del trastorno del pensamiento.

Anomalías del procesamiento cognitivo y emocional

En la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar I y el trastorno esquizotípico de la personalidad, se documentaron déficits cognitivos en todos los dominios: sensitivo-motor, atención, aprendizaje y memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y cognición social¹⁸⁰⁻¹⁸⁴. Estos déficits fueron más pronunciados en la esquizofrenia, pero los otros trastornos mostraron un perfil de deterioro cognitivo similar, aunque menos extremo¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Con respecto a las dimensiones, los síntomas negativos y desorganizados se vincularon con todos los déficits mencionados anteriormente, mientras que la distorsión de la realidad básicamente no se relacionó con el deterioro cognitivo¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Asimismo, entre los rasgos desadaptativos, el desapego mostró la asociación más potente con una gama de déficits cognitivos¹⁹²⁻¹⁹⁴. Los efectos notificados fueron más débiles para los rasgos que para los síntomas, probablemente debido a que casi todos los estudios de personalidad se llevaron a cabo en poblaciones no clínicas con un rango limitado de psicopatología.

La esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno esquizotípico de la personalidad también mostraron deficiencias en la capacidad de anticipar y buscar experiencias placenteras^{31,182}. Las disfunciones del comportamiento se documentaron en las tareas de procesamiento de recompensa, incluida el descuento por demora, el aprendizaje del reforzamiento y la toma de decisiones basada en emociones¹⁹⁵⁻¹⁹⁹. Estos efectos fueron específicos del desapego y, en gran medida, no se relacionaron con el trastorno del pensamiento³¹. Por el contrario, la manía se asoció con hipersensibilidad a las recompensas^{200,201}.

En general, la investigación indica consistentemente que los déficits cognitivos están relacionados con el desapego y la desorganización, las disfunciones del procesamiento de recompensas son específicas del desapego, la hipersensibilidad a la recompensa es específica de la manía, y ninguno tuvo una relación clara con la distorsión de la realidad. La conceptualización HiTOP de la

psicopatología puede ayudar a aislar asociaciones con la cognición que se ocultan en diagnósticos heterogéneos.

Sustratos neuronales: neuroimagen

Se han identificado correlatos neuronales del superespectro de psicosis utilizando diversas modalidades de imagen, y es considerable el número de sustratos potenciales. Aquí nos centramos en los hallazgos más sólidos que fueron analizados en múltiples trastornos. Describimos el espectro del trastorno del pensamiento y a continuación el espectro del desapego.

El espectro del trastorno del pensamiento está asociado con disfunciones estructurales en múltiples regiones del cerebro¹⁸². El hallazgo más reproducido es el menor volumen del hipocampo en la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar y el trastorno esquizotípico de la personalidad²⁰²⁻²⁰⁵. Esto también se observó en familiares de personas con esquizofrenia²⁰⁶. Además, un menor volumen del hipocampo se asoció a la gravedad de los síntomas de distorsión de la realidad²⁰⁵. Cabe destacar que otras diferencias volumétricas se han relacionado con múltiples trastornos en el espectro, pero es más escasa la investigación sobre ellos^{203,207-210}.

Se comunicaron anomalías estructurales de la conectividad en todo el espectro del trastorno del pensamiento. Se encontró un pequeño esplenio del cuerpo calloso en pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar psicótico, al igual que en sus familiares²¹¹. Esto indica una conectividad débil entre múltiples regiones del cerebro, incluido el hipocampo. Además, un esplenio más pequeño se asoció con peores síntomas de distorsión de la realidad²¹¹. Los estudios que utilizan anisotropía fraccional encontraron que la baja integridad de la sustancia blanca en el genu del cuerpo calloso y en el haz de fibras del cíngulo posterior están presentes tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar, como evidencia adicional de anomalías comunes en la conectividad estructural²¹².

También se observaron alteraciones de la conectividad funcional en el trastorno del pensamiento. El hallazgo más replicado es la hipoconectividad de múltiples redes cerebrales en la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno bipolar²¹³⁻²¹⁵. Los patrones de conectividad difieren en diferentes trastornos, pero muestran una superposición considerable, sobre todo hipoconectividad dentro de la red en modo predeterminado y la red cíngulo-opercular. Esta hipoconectividad se encontró en diversos trastornos psicóticos y en personas con experiencias psicóticas²¹⁶⁻²¹⁸. Asimismo, se observó una pobre eficiencia en la conectividad de la red cíngulo-opercular en los trastornos psicóticos²¹⁹ y se asoció a psicoticismo en la población general²¹⁸.

Se ha estudiado menos ampliamente el espectro del desapego, pero han surgido algunos hallazgos prometedores. Un amplio estudio, no solo reveló un adelgazamiento cortical generalizado en la esquizofrenia, sino que también lo relacionó con síntomas negativos, mientras que las correlaciones entre síntomas positivos y el grosor cortical fueron mucho más limitadas²⁰⁸. Asimismo, los síntomas negativos se asociaron a un volumen más pequeño del núcleo caudado izquierdo, lo que respalda la participación de la disfunción del cuerpo estriado ventral en el desapego²²⁰.

Las imágenes de resonancia magnética funcional respaldaron esta interpretación, al revelar hipoactivación bilateral del cuerpo estriado ventral durante la anticipación de recompensa potencial en la esquizofrenia, otros trastornos psicóticos y muestras clínicas

de alto riesgo²²¹. Cabe destacar que esta hipoactivación se asoció con síntomas negativos y no positivos. Estos hallazgos son consistentes con la función que desempeña el cuerpo estriado ventral en el procesamiento de la motivación y la recompensa^{222,223}, en línea con los déficits emocionales descritos anteriormente.

En relación con la conectividad, los síntomas negativos se asociaron a una baja integridad de la sustancia blanca en muchas regiones del cerebro, incluyendo el cuerpo calloso²²⁴, y con hipoconectividad dentro del modo predeterminado de red²¹⁶. Sin embargo, la investigación de la conectividad es bastante preliminar, y no se han estudiado los rasgos de desapego ni los trastornos de personalidad relacionados.

Además, los patrones de activación anormal dentro de la corteza prefrontal dorsolateral y las regiones de control ejecutivo conectadas durante las tareas de memoria de trabajo se encontraron consistentemente en la esquizofrenia y en estados clínicos de alto riesgo^{225,226}. Asimismo, estas anomalías se asociaron con el superespectro de la psicosis en la población general²²⁷. Alguna evidencia sugiere que esta asociación es con el desapego más que con el trastorno del pensamiento, lo cual es consistente con los datos conductuales sobre el rendimiento de la memoria de trabajo y los síntomas negativos^{190,227,228}. Sin embargo, la especificidad sigue siendo incierta, y las activaciones anormales durante la memoria de trabajo pueden ser un marcador del superespectro general.

Sustratos neuronales: neurofisiología

Las medidas neurofisiológicas han proporcionado una mayor comprensión de los procesos neuronales que sustentan el superespectro. Se han documentado déficits en procesos inhibitorios básicos en la esquizofrenia, el trastorno esquizotípico de la personalidad y el trastorno bipolar^{182,229,230}. Estos procesos incluyen activación sensorial (amplitud P50), inhibición prepulso y movimiento oculares antisacádicos. Indican una atención selectiva y una inhibición deficientes, lo que da lugar a una sobrecarga sensorial y cognitiva, que puede contribuir al psicoticismo y a los síntomas positivos²³⁰.

La electroencefalografía evalúa la disfunción neural de manera más directa. Se han documentado anomalías en la amplitud y latencia P300, así como en la negatividad de desajuste en la esquizofrenia, estados clínicos de alto riesgo, trastorno esquizotípico de la personalidad y trastorno bipolar^{182,192,231-234}. Este patrón sugiere que P300 y la negatividad de desajuste siguen el trastorno del pensamiento, pero hay limitada evidencia directa de especificidad, y pueden resultar ser marcadores del superespectro general de psicosis.

Un marcador relativamente nuevo es la negatividad relacionada con el error, una medida clave de la monitorización temprana del rendimiento asociada con la función del cíngulo anterior²³⁵. Esta medida está embotada en los trastornos psicóticos así como en el trastorno esquizotípico de la personalidad y en los grupos clínicos de alto riesgo²³⁶. Este embotamiento parece ser específico del desapego más que del trastorno del pensamiento^{237,238}.

Biomarcadores

Están surgiendo mediciones basadas en la sangre como biomarcadores potenciales del superespectro de la psicosis. Las desregulaciones metabólicas –como la hiperglucemia y la hipertriglicéridemia– pueden observarse tanto en la esquizofrenia como en el

trastorno bipolar^{239,240}, pero están relacionados en parte con el efecto de algunos antipsicóticos. Se descubrió que los marcadores proinflamatorios –como interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL1-RA y sIL-2R– estaban regulados positivamente tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar²⁴¹, pero este perfil no es específico, ya que la depresión y otros trastornos mentales muestran anomalías similares^{241,242}.

En general, la investigación proteómica identificó 77 proteínas alteradas en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar, y solo 21 de ellas se alteraron también en la depresión²⁴³. Muchos de estos efectos se observaron únicamente en un único estudio. Sin embargo, las alteraciones del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se han replicado constantemente^{244,245}. Este es una neurotrofina que modula el desarrollo neuronal y la plasticidad, y se ha visto que sus concentraciones sanguíneas disminuyen tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar.

Se ha estudiado la expresión génica en cerebros post mortem, y se ha visto que los perfiles transcriptómicos de la esquizofrenia y el trastorno bipolar son muy similares²⁴⁶⁻²⁴⁸. En el estudio más extenso hasta el momento, se informó que los perfiles transcriptómicos corticales de la esquizofrenia y el trastorno bipolar son mucho más similares entre sí ($rs=0,70$) que con los perfiles del trastorno depresivo mayor, el trastorno por consumo de alcohol y el autismo ($rs=-0,06$ a $0,43$)²⁴⁹. El perfil transcriptómico común del trastorno del pensamiento incluye alteraciones en múltiples vías, como los genes que controlan la función inmunitaria^{247,249,250}.

La expresión génica en el cerebro no es un biomarcador práctico, pero la expresión en la sangre periférica tiende a reflejar la expresión en el cerebro²⁵¹. De hecho, se descubrió que los perfiles transcriptómicos sanguíneos de la esquizofrenia y el trastorno bipolar son similares e incluyen alteraciones en la expresión de genes del sistema inmunitario^{252,253}. Las relaciones entre la expresión génica y las dimensiones de los síntomas han sido poco estudiadas, pero la evidencia preliminar sugiere que la expresión alterada de genes inmunitarios es específica del psicoticismo, mientras que la expresión de genes mitocondriales se asocia al desapego²⁵³. Los análisis de metilación del ADN en sangre revelaron perfiles similares en esquizofrenia y trastorno bipolar²⁵⁴, pero los hallazgos diferían entre los estudios y estaban confundidos por diferencias metodológicas, por lo que deben considerarse preliminares.

En general, los estudios de la función inmunitaria, proteómica y transcriptómica sugieren que la esquizofrenia y el trastorno bipolar comparten una firma biológica. Esta firma puede ser común a través del espectro del trastorno del pensamiento. Sin embargo, las conclusiones han sido moderadas por las limitaciones metodológicas de los estudios existentes, y no se han estudiado a fondo otros trastornos y dimensiones relevantes al superespectro de psicosis.

Antecedentes de temperamento en la infancia

Los datos longitudinales sobre los vínculos entre el temperamento en la infancia y el superespectro de psicosis en adultos son muy limitados. En algunos estudios se ha evaluado el psicoticismo en la infancia –utilizando reportes de informantes– y se ha observado que predice el psicoticismo autonotificado en la adolescencia y edad adulta²⁵⁵⁻²⁵⁷. En jóvenes, se observó que tanto el psicoticismo como el desapego predicen la aparición futura de trastornos psicóticos, así como de trastornos esquizotípico y esquizoide de la personalidad; con cierta evidencia de que el psicoticismo es

un factor de riesgo principalmente para síntomas psicóticos y el desapego para síntomas negativos^{36,41,97,98,258,259}.

Esta evidencia parece indicar que el superespectro de psicosis tiene sus raíces en los rasgos de psicoticismo y desapego en la infancia, con la aparición de trastornos que resultan de la progresión a lo largo del proceso continuo hacia una mayor gravedad, como se ha observado para la progresión de las experiencias psicóticas al trastorno psicótico²⁶⁰⁻²⁶². Sin embargo, el conocimiento existente está limitado por la dependencia de muestras clínicas de alto riesgo o de búsqueda de tratamiento, y la falta de datos sobre el temperamento preescolar. Asimismo, es dudosa la especificidad de los vínculos observados, pues en la mayoría de los estudios se analizó solo un pequeño conjunto de rasgos y trastornos.

Evolución de la enfermedad

La evolución crónica es una característica distintiva de la esquizofrenia, pues solo una pequeña minoría de casos logra una recuperación duradera²⁶³. Examinamos si la cronicidad caracteriza a todo el superespectro. La recuperación se define típicamente por la remisión de los síntomas y el buen funcionamiento²⁶⁴, así que consideramos ambos sucesivamente. La tasa de remisión de síntomas en la esquizofrenia después del tratamiento es de cerca de un 37%, en gran parte debido a la alta cronicidad de los síntomas negativos²⁶⁵. Del mismo modo, los trastornos esquizotípico y evasivo de la personalidad muestran tasas de remisión de 23%-47% dos años después del diagnóstico²⁶⁶. Por el contrario, un 84% de los pacientes ingresados por primera vez con manía alcanzaron la remisión al cabo de un año²⁶⁷.

El resultado funcional sigue el mismo patrón. El primer episodio de esquizofrenia produce una gravedad moderada de la enfermedad en el seguimiento, con una media de puntuación de 56 en la Evaluación Global del Funcionamiento (GAF)²⁶⁸. El trastorno esquizotípico de la personalidad tiene un resultado similar, con una puntuación media GAF de 53 a los dos años de seguimiento²⁶⁹. En el trastorno evasivo de la personalidad, el resultado a dos años es un poco mejor, con una puntuación media GAF de 62, que indica gravedad leve²⁶⁹. El trastorno bipolar muestra el mejor resultado, con una puntuación media GAF de 70 dos años después de la primera hospitalización^{270,271}.

Los estudios que midieron directamente los espectros demostraron que el psicoticismo y el desapego se mantienen impresionablemente estables en el curso del tiempo, con correlaciones de estabilidad a 10 años de 0,66 y 0,82, respectivamente²⁷². Además, el psicoticismo, el desapego como rasgo y, sobre todo, los síntomas negativos se asociaron a un funcionamiento deficiente y predicen peores resultados globales incluso 10 años después^{41,273-275}. Los síntomas positivos parecen predecir un peor funcionamiento en la población general²⁶⁰, pero no en pacientes con trastornos psicóticos, donde los síntomas negativos explican el deterioro²⁷⁶. Esto destaca el papel más importante del desapego, respecto al trastorno del pensamiento, en el funcionamiento. En general, los dos espectros muestran una alta cronicidad al igual que muchos trastornos relacionados con ellos, con la notable excepción de la manía.

Respuesta al tratamiento

El espectro del trastorno del pensamiento muestra una respuesta común a los antipsicóticos. Estos medicamentos son eficaces para la

distorsión de la realidad y los síntomas de desorganización a través de trastornos psicóticos²⁷⁷⁻²⁷⁹. Los antipsicóticos también permiten tratar episodios de manía²⁸⁰. Además, nuevos datos indican que los antipsicóticos pueden reducir el psicoticismo en pacientes que no tienen psicosis franca²⁸¹. Sin embargo, los antipsicóticos son mucho menos eficaces para el espectro del desapego, así como para los síntomas negativos, y los beneficios observados pueden limitarse a síntomas negativos secundarios²⁸². Hay evidencia provisional que sugiere que las técnicas de neuromodulación que proporcionan estimulación a las redes neuronales específicas pueden mejorar los síntomas negativos²⁸³, pero esta investigación todavía es limitada.

El espectro del trastorno del pensamiento muestra una respuesta común a la psicoterapia. Se descubrió que la terapia cognitivo conductual (TCC) mejora los síntomas positivos en comparación con los tratamientos habituales tanto al final del tratamiento como en el seguimiento, pero no supera a otras terapias o al control activo²⁸⁴. Otros tratamientos emergentes pueden ser más eficaces. La terapia de aceptación y compromiso (ACT) y la terapia metacognitiva han demostrado efectos beneficiosos moderados para los síntomas positivos, aunque no efectos significativos para los negativos²⁸⁴. Las intervenciones basadas en la evaluación del comportamiento funcional parecen ser eficaces contra los síntomas de desorganización de los diferentes trastornos²⁸⁵.

El espectro de desapego muestra una respuesta común al entrenamiento en habilidades sociales, lo que reduce los síntomas negativos²⁸⁶⁻²⁸⁹ y los rasgos de desapego²⁹⁰. Estos efectos persisten después del final del tratamiento²⁸⁶ y reducen la probabilidad de la transición de trastorno esquizotípico de la personalidad a trastorno psicótico²⁹¹. La rehabilitación cognitiva, una intervención conductual dirigida a mejorar procesos cognitivos y que no está orientada directamente a los síntomas, ha mostrado no obstante reducir los síntomas negativos en comparación con el tratamiento habitual, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento²⁹². La TCC es eficaz para reducir los síntomas negativos en los trastornos psicóticos en comparación con el tratamiento habitual, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento^{284,287}.

En general, la TCC es un tratamiento eficaz para ambos espectros y, de hecho, muchas otras formas de psicopatología. Por el contrario, los antipsicóticos, la ACT y la terapia metacognitiva son relativamente específicos para el espectro del trastorno del pensamiento, mientras que el entrenamiento en habilidades sociales y la corrección cognitiva son relativamente específicos para el espectro del desapego. El entrenamiento en habilidades sociales es eficaz contra los síntomas y rasgos de desapego, y nuevos datos indican que los antipsicóticos pueden ser eficaces para el rasgo de psicoticismo así como para la psicosis franca. Mucho menos se sabe sobre el tratamiento de las dimensiones de orden inferior, aunque el entrenamiento en habilidades sociales puede ser particularmente eficaz para la avoliación²⁹³ y las intervenciones basadas en la evaluación del comportamiento funcional para la desorganización²⁸⁵.

Resumen de la evidencia de validez

Nuestra revisión de la evidencia de validez se resume en la Tabla 2. Indica la coherencia sustancial en cada espectro y también la superposición entre los espectros, lo que respalda la validez del superespectro. Sin embargo, los dos espectros muestran más diferencias que similitudes, con 15 validadores específicos para el trastorno del pensamiento, 6 para el desapego y 12 comunes para ambos.

Cabe destacar que las celdas en blanco en la Tabla 2 indican que se carece de evidencia sólida, pero no necesariamente se carece de efecto. Por consiguiente, las similitudes dentro y entre los espectros pueden ser más fuertes de lo que parecen ahora. En particular, la investigación sobre trastornos esquizoide y evasivo de la personalidad es muy escasa.

Es importante destacar que muchos de los validadores examinados no son específicos del superespectro de psicosis. Por ejemplo, la adversidad en la infancia, los marcadores proinflamatorios y la respuesta a la TCC se han vinculado a disfunción emocional y también a los superespectros de exteriorización^{56,241,242,294,295}.

La manía destacó en varios validadores. A diferencia de otros trastornos del superespectro, el trastorno bipolar I tiende a tener un curso episódico, a menudo mostrando buen funcionamiento entre los episodios, y se caracteriza por hipersensibilidad a las recompensas. Por otra parte, el trastorno bipolar I es similar a otros trastornos del espectro en numerosos otros validadores, lo cual es consistente con el punto de vista de que la manía pertenece al espectro del trastorno del pensamiento, aunque con determinadas características distintivas.

En general, los hallazgos sobre validez coinciden con la evidencia estructural. Esto sugiere que la caracterización HiTOP de los trastornos psicóticos y trastornos de la personalidad relacionados puede proporcionar una guía informativa para investigadores y clínicos.

Evidencia de utilidad

HiTOP se ha comparado con los enfoques diagnósticos tradicionales en lo que respecta a fiabilidad, poder explicativo, valor pronóstico y utilidad clínica.

La fiabilidad es un requisito esencial para una nosología, ya que un diagnóstico no fiable no puede transmitir información útil. Los estudios de campo para el DSM-5 mostraron una fiabilidad interevaluador (coeficiente Kappa) de 0,46 para la esquizofrenia; 0,50 para el trastorno esquizoafectivo y 0,56 para el trastorno bipolar I²⁹⁶, lo que solo indica un acuerdo mediocre entre los profesionales que determinan el diagnóstico. En estos ensayos de campo, los profesionales clínicos también evaluaron los síntomas positivos como un elemento único en una escala de 5 puntos, lo cual, pese a su brevedad, mejoró la fiabilidad a 0,65²⁹⁷. Las autoevaluaciones de psicosis por los pacientes en una medición dimensional fueron incluso más fiables, con coeficientes que fluctuaron de 0,72 a 0,79²⁹⁷. Este patrón sugiere que las puntuaciones dimensionales retienen información más útil que las evaluaciones categóricas, lo cual es consistente con la extensa investigación previa².

Cabe destacar que en un estudio de campo para la CIE-11 se comunicaron fiabilidades entre evaluadores más elevadas que en los ensayos de campo para el DSM-5, pero utilizó un diseño menos estricto, facilitando alcanzar una alta fiabilidad²⁹⁸.

El psicoticismo y el desapego demostraron una alta fiabilidad en pacientes (omega de McDonald = 0,87 y 0,75, respectivamente)²⁹⁹ y una fiabilidad incluso más alta en la población general³⁰⁰. También demostraron una elevada estabilidad a corto plazo, con correlaciones de prueba-repetición a las dos semanas que fluctuaron de 0,81 a 0,89^{301,302}, y una fiabilidad impresionante a largo plazo, con correlaciones de prueba-repetición a los 17 meses que fluctuaron de 0,62 a 0,74³⁹. Las estimaciones globales de la fiabilidad metaanalítica fueron 0,81 para el trastorno del pensamiento y 0,85 para el desapego².

Tabla 2 Validadores de espectros del trastorno del pensamiento y del desapego

	Ambos espectros		Espectro del trastorno del pensamiento			Espectro del desapego			Resumen de especificidad
	Esquizofrenia	PD esquizotípico	Síntomas positivos, experiencias psicóticas	Psicoticismo como rasgo	Bipolar I	Síntomas negativos	Desapego como rasgo	PD esquizoide	
Genética									
Psicoticismo en familia/gemelos	+++			+	+++				T
Desapego en familia/gemelos	+++	+					+++	+++	D
Riesgo poligénico para esquizofrenia	+++		+		+++		+		B
Carga de variantes en número de copias	+++		+						T
Ambiente									
Condición de minoría étnica	+++		+++	+			++		B
Vida en un entorno urbano	+++		+++	+					T
Adversidad en la infancia	+++		+++	+++	++		+		T
Consumo intenso de cannabis	++		++	+++			++		B
Cognición/neurobiología									
Deterioros cognitivos	+++	++			+++		+++	++	B
Déficits de procesamiento de recompensas	+++	++			-		+++		D
Volumen hipocámpico pequeño	+++	+++	++		+++				T
Baja integridad de la sustancia blanca en CC	+++		+		+++		+		T
Hipoconectividad funcional	+++		+++	+	+++		++		B
Cuerpo estriado ventral hipoactivo	++						++		B
Activación alterada del sistema ejecutivo	+++		++	+			++		B
Adelgazamiento cortical	++						++		D
Déficits inhibidores	+++	+++			++				T
P300 plano	+++	++	++		++				T
Negatividad de desajuste embotado	+++	++	++		++				T
Negativa relacionada con error aplanado	+++	++					+		D

Tabla 2 Validadores de espectros del trastorno del pensamiento y del desapego (*continuación*)

	Ambos espectros		Espectro del trastorno del pensamiento			Espectro del desapego			Resumen de especificidad	
	Esquizofrenia	PD esquizotípico	Síntomas positivos, experiencias psicóticas	Psicoticismo como rasgo	Bipolar I	Síntomas negativos	Desapego como rasgo	PD esquizoide		PD evasivo
Biomarcadores										
Marcadores proinflamatorios	+++				++					T
Reducción de concentraciones de BDNF en sangre	++				++					T
Perfil de esquizofrenia transcrip-tómico	++				++					T
Antecedentes/evolución										
Psicoticismo en la infancia/adolescencia	+	++	+++	++						T
Desapego en la infancia/adolescencia	+	++	++			++	++			B
Alta cronicidad/estabilidad	+++	+		+	---		+	+		B
Pobre resultado funcional	+++	+	+	+	--	++	+	+		B
Tratamiento										
Respuesta a antipsicóticos	+++	+	+++	+	+++	++				B
Respuesta a TCC			+++			+++				B
Respuesta a ACT			++							T
Respuesta a terapia metacognitiva			+++							T
Respuesta a entrenamiento de habilidades sociales						++	+			D
Respuesta a corrección cognitiva						+++				D

+, algunos indicios de efecto; ++, algunas repeticiones; +++, hallazgo replicado repetidamente; --, algún indicio de efecto inverso; ---, algunas repeticiones; ---, efecto inverso replicado repetidamente; T, vinculado a trastorno del pensamiento; D, vinculado a desapego; B, vinculado a ambos; CC, cuerpo calloso; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; TCC, terapia cognitiva conductual; ACT, terapia de aceptación y compromiso.

En comparación directa, la fiabilidad de los diagnósticos del DSM fue inferior a las dimensiones HiTOP, con una estabilidad a las dos semanas de 0,63 para los trastornos de la personalidad paranoide; 0,62 para esquizoide; 0,44 para esquizotípico; y 0,63 para el trastorno evasivo; en comparación con 0,88 para el psicoticismo y 0,89 para el desapego³⁰¹. En general, HiTOP ofrece una mejora >50% en la fiabilidad con respecto al DSM en la caracterización de los trastornos mentales relacionados con la psicosis.

El poder explicativo y pronóstico es una característica muy valiosa del diagnóstico. Un metaanálisis reveló mayor validez para la instrumentalización dimensional que para la categórica del trastorno del pensamiento y el desapego². En el caso del trastorno del pensamiento, la media del coeficiente de validez (correlación con un validador) fue 0,31 para una categoría y 0,42 para una dimensión, lo que indica una ventaja sustancial para la última. En cuanto al desapego, la ventaja fue incluso superior, con una validez media de 0,32 para una categoría y 0,48 para una dimensión. Sin embargo, estas estimaciones se basaron en gran parte en asociaciones transversales.

Un gran estudio longitudinal mostró el mismo patrón al comparar la capacidad de los diagnósticos de trastornos de la personalidad y los rasgos desadaptativos incluidos en HiTOP para predecir los resultados funcionales y clínicos 10 años más tarde³⁰³. El poder predictivo medio (R^2) fue 0,25 para las dimensiones frente a 0,12 para los diagnósticos, lo que indica una superioridad sustancial del enfoque HiTOP. Sin embargo, en este estudio se consideraron en conjunto todos los rasgos desadaptativos y todos los trastornos de personalidad, y no se informó de los resultados para el psicoticismo y el desapego por separado.

En varios estudios se han comparado dimensiones específicas incluidas en el superespectro de psicosis con los diagnósticos de trastornos psicóticos mediante el análisis de sus asociaciones transversales con validadores. Las dimensiones explicaron más varianza en los factores de riesgo³⁰⁴, los biotipos de psicosis derivados de los marcadores neurofisiológicos⁸, los déficits cognitivos^{305,306}, el funcionamiento en la vida real^{304,305} y la utilización de servicios de hospitalización³⁰⁴. En contraste, los diagnósticos superaron las dimensiones únicamente en lo referente al curso de la enfermedad y la utilización de servicios ambulatorios³⁰⁴.

En otro estudio se utilizaron diagnósticos (por ejemplo, esquizofrenia y trastorno esquizotípico de la personalidad) para modelar el superespectro de psicosis, y se observó que explicaba por completo el riesgo familiar y el curso de la enfermedad en los siguientes 10 años, sin que los diagnósticos individuales contribuyeran a ninguna varianza adicional⁵⁷.

En general, la investigación existente indica que la caracterización HiTOP de los trastornos psicóticos puede explicar y predecir el doble de la varianza en validadores como el DSM, aumentando así su valor diagnóstico para la investigación y para formular el pronóstico clínico.

Si bien la fiabilidad diagnóstica y el poder pronóstico son importantes para las aplicaciones clínicas, un conjunto distinto de consideraciones se puede clasificar como utilidad clínica; es decir, la capacidad de un sistema diagnóstico o una característica diagnóstica para facilitar la implementación, conceptualización, comunicación, selección/planificación del tratamiento y mejora del resultado³⁰⁷⁻³¹⁰. La investigación existente se basó en las calificaciones de médicos para evaluar la utilidad de un sistema diagnóstico en estos dominios.

Las comparaciones de los enfoques HiTOP y DSM en gran parte se han centrado en los trastornos de la personalidad, y en

evaluaciones globales para el sistema más que de cada característica individual. En los estudios iniciales se preguntaba a los médicos que consideraran viñetas de casos ficticios desarrollados con base en el DSM, lo que confundió los resultados^{311,312}. Estudios recientes solicitaron que los médicos consideraran a pacientes reales en sus casos, y los enfoques dimensionales por lo general recibieron calificaciones más altas que las categorías DSM en la mayoría de índices de utilidad clínica³¹³⁻³¹⁷. Además, las medidas dimensionales incluidas en el DSM-5 fueron evaluadas por un 80% de los profesionales clínicos como moderada a extremadamente útil³¹⁸.

En general, los datos existentes respaldan fuertemente la utilidad clínica del enfoque dimensional^{319,320}. No obstante, es importante ampliar los estudios de utilidad clínica para incluir la psicosis franca y también comparar sistemas diagnósticos con criterios objetivos, como fomentar mejores resultados del tratamiento.

La aceptabilidad clínica de HiTOP es consistente con el objetivo del sistema de formalizar y mejorar las prácticas de toma de decisiones clínicas existentes, pues los médicos a menudo se basan en la presentación de signos y síntomas más que en los diagnósticos tradicionales³²¹. Las limitaciones sobre la utilidad de los diagnósticos tradicionales resultan más evidentes en el hecho de que los profesionales clínicos renuncian a los conjuntos de criterios y emplean enfoques abreviados para hacer los diagnósticos³²²⁻³²⁴, así como en la amplia prescripción con indicaciones extraoficiales³²⁵. HiTOP se basa en una práctica establecida de conceptualización dimensional, orientada a los síntomas y basada en la personalidad para proporcionar a los profesionales clínicos un marco riguroso para este enfoque y herramientas breves validadas para evaluar estas dimensiones.

La aplicación de medidas dimensionales en la práctica clínica afronta desafíos prácticos, que incluyen el reembolso limitado por la evaluación, la carga del paciente y la necesidad de decisiones categóricas (por ejemplo, para tratar o esperar)²⁰. En otros campos de la medicina, estos retos no han impedido un uso generalizado de marcadores dimensionales, como evaluar los niveles de metabolitos en sangre o patógenos en líquido cefalorraquídeo. De hecho, se han desarrollado estrategias eficaces para justificar costo, reducir la carga del paciente y traducir estas dimensiones métricas en decisiones clínicas^{326,327}.

Quizás, la evidencia más directa de la utilidad clínica sea el uso generalizado de medidas dimensionales en la práctica de la salud mental. De hecho, las escalas de evaluación para la psicosis, y síntomas relacionados, han sido parte de la práctica clínica y la investigación durante décadas, incluyendo la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS, *Brief Psychiatric Rating Scale*)³²⁸, la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS, *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*)³²⁹, la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS, *Scale for Assessment of Positive Symptoms*)³³⁰ y la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*)³³¹. Han demostrado su aceptabilidad clínica y son necesarias en los estudios clínicos para trastornos psicóticos³³².

Asimismo, los programas que tratan a pacientes con alto riesgo clínico para psicosis o síndrome de psicosis atenuado utilizan sistemáticamente medidas de síntomas dimensionales, especialmente la Escala de Síntomas Prodrómicos (SOPS, *Scale of Prodromal Symptoms*)⁹¹, que está ampliamente validada y que se utiliza en todo el mundo³³³.

Estudios estructurales identificaron subescalas en cada una de estas medidas que se alinean con el modelo HiTOP^{7,91,114,334-337}. De

hecho, esta investigación aportó información sobre los componentes del modelo.

Es notable que los manuales diagnósticos ahora reconozcan la necesidad de una caracterización dimensional de la psicosis y síntomas afines. El DSM-5 introdujo ocho evaluaciones dimensionales que capturan la distorsión de la realidad (alucinaciones y delirios), desorganización (lenguaje desorganizado y conducta psicomotriz anormal), síntomas negativos (restricción de la expresión y avoliación), así como manía (estado de ánimo maniaco), depresión y alteración de la cognición⁷⁴. La CIE-11 incluyó seis criterios calificadores basados en síntomas dimensionales para los trastornos psicóticos, a saber: positivos, negativos y manía, así como alteración depresiva, psicomotora/catatónica y cognitiva³³⁸. Aunque estas adiciones son muy alentadoras, en la actualidad es escasa la evidencia sobre su utilidad clínica³¹⁸.

MEDICIÓN

Hay varias medidas disponibles para aplicar HiTOP en la investigación y el tratamiento de la psicopatología relacionada con la psicosis. Resaltamos instrumentos que tienen propiedades psicométricas sólidas y límites clínicos establecidos (por ejemplo, clasifican la gravedad de la psicopatología o definen un cambio clínicamente significativo). Tanto PANSS como SANS/SAPS ofrecen escalas psicométricamente calificadas por el entrevistador para el trastorno del pensamiento (específicamente síntomas positivos) y el desapego (síntomas negativos)^{339,340}. Se desarrollaron subescalas adicionales en estas medidas para la distorsión de la realidad, desorganización, inexpresividad y avoliación, entre otras dimensiones^{7,335,337}.

Se desarrollaron dos nuevas entrevistas para síntomas negativos: la Entrevista de Evaluación Clínica para Síntomas Negativos (CAINS, *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms*)¹¹¹ y la Escala Breve de Síntomas Negativos (BNSS, *Brief Negative Symptom Scale*)³⁴¹. Ambas tienen subescalas psicométricamente sólidas para la inexpresividad y la avoliación³⁴².

SOPS es la medida de elección en poblaciones con síntomas sub-umbral. Incluye cuatro subescalas que miden distorsión de la realidad, desorganización, síntomas negativos y angustia. Se alinean en gran parte con las escalas correspondientes de PANSS, SANS y SAPS³⁴³, aunque ha sido ambivalente el apoyo analítico de factores para las subescalas SOPS³⁴⁴.

El Sistema Achenbach de Evaluación de Base Empírica (ASEBA, *Achenbach System of Empirically Based Assessment*)^{345,346} incluye escalas para psicoticismo (denominado problemas del pensamiento) y desapego (retraimiento). Pueden ser evaluadas por el propio paciente o mediante reporte del informante en niños y adultos. Estas escalas se han validado ampliamente.

Los cortes clínicos están disponibles para SOPS³³³, ASEBA^{345,346} y las escalas a nivel de espectro de PANSS y SANS/SAPS^{339,347}. Estas medidas están listas tanto para uso clínico como de investigación. Las escalas de nivel-componente de PANSS y SANS/SAPS, así como CAINS y BNSS, carecen de límites establecidos y pueden considerarse instrumentos de investigación.

Los rasgos de psicoticismo y desapego se pueden evaluar con gran resolución utilizando medidas generales de patología de la personalidad, como el Inventario de Personalidad para el DSM-5 (PID-5, *Personality Inventory for DSM-5*)³⁴⁸ y la Prueba Adaptativa Computarizada del Trastorno de Personalidad (CAT-PD, *Computerized Adaptive Test of Personality Disorder*)⁷⁸. La Evaluación de la Comunidad de Experiencias Psíquicas (CAPE)^{349,350} es una

medida de síntomas autonotificada, que proporciona una evaluación de alta resolución del trastorno del pensamiento y el desapego, así como sus subdimensiones. Estas medidas son psicométricamente sólidas y se han normalizado en la población general, y por tanto se pueden utilizar clínicamente para comparar las puntuaciones de un paciente con el intervalo normal de funcionamiento. También evalúan subdimensiones dentro de los dominios de psicoticismo y desapego, incluidos todos los rasgos de la Figura 1⁶⁸.

Se dispone de otras medidas de estos rasgos desadaptativos, pero son menos completas o carecen de normas y, por lo tanto, no se describen aquí. Por último, las clasificaciones de síntomas dimensionales del DSM-5 y CIE-11 no se han estudiado lo suficiente como para recomendarlas completamente, pero muestran una expectativa considerable como herramientas de detección y pueden ayudar a introducir las evaluaciones dimensionales en entornos donde no son factibles evaluaciones exhaustivas.

IMPLICACIONES

HiTOP ofrece una reconceptualización de la psicosis y la psicopatología relacionada para alinear más estrechamente la nosología con los datos. Su objetivo es avanzar en la comprensión de estos trastornos en tres aspectos.

Primero, subraya que los trastornos psicóticos reflejan influencias de dos dimensiones principales de la psicopatología que son bastante distintas en lo que se refiere a su fenomenología, etiología, implicaciones pronósticas y respuesta al tratamiento. Estos espectros de trastorno del pensamiento y desapego también muestran similitudes, consistentes con la noción del superespectro general de psicosis.

La conceptualización de dos espectros concuerda con una observación establecida de que algunos pacientes padecen principalmente síntomas positivos y otros en gran parte sufren síntomas negativos^{30,351,352}. Además, este modelo no considera la psicosis como una característica necesaria, y puede caracterizar a las personas con síntomas negativos prominentes que nunca han sido psicóticos. Es de destacar, que los problemas de interiorización (por ejemplo, depresión) y exteriorización (por ejemplo, abuso de sustancias) se clasifican en otros espectros de HiTOP, pero son comunes en trastornos psicóticos. Para caracterizar completamente a un paciente, es necesario tener en cuenta los seis espectros de HiTOP, como se detalla en publicaciones anteriores^{1,20}.

En segundo lugar, HiTOP refuerza el consenso emergente de que la psicosis es un proceso continuo con funcionamiento normal, rasgos desadaptativos y síntomas sub-umbral⁴⁶⁻⁴⁹. El modelo identifica manifestaciones de rasgo específicas de los espectros: psicoticismo y desapego. Las intensificaciones de estos rasgos suelen preceder al inicio de la psicosis y son valiosas como factores de riesgo. Asimismo, los niveles de psicoticismo y desapego varían en la población general, por lo que son objetivos más informativos para la investigación etiológica que para la psicosis, lo cual es un fenómeno raro y extremo. En general, el enfoque dimensional ayuda a comprender cómo se distribuyen en la población los problemas relacionados con la psicosis, qué procesos los sustentan y de qué manera las intervenciones preventivas pueden ser más eficaces.

En tercer lugar, HiTOP aborda además la heterogeneidad dentro de los trastornos psicóticos al explicar las dimensiones de rasgos y síntomas específicos que constituyen los espectros del trastorno del pensamiento y el desapego (Figura 1). Se estableció que las dimensiones incluidas eran internamente consistentes y distintas,

pero la investigación futura puede revelar que puede ser necesario añadir más. En particular, los síntomas de catatonía y el deterioro cognitivo no se han incorporado en el modelo.

En el superespectro de psicosis, los pacientes pueden representarse como perfiles de elevaciones en las 14 dimensiones específicas correspondientes, junto con la puntuación media en los dos espectros y en el superespectro. Estas dimensiones capturan tanto los problemas actuales (síntomas) como los problemas crónicos (rasgos desadaptativos). Se dispone de herramientas validadas para evaluar estas puntuaciones mediante entrevista, autoinforme y reporte de informante.

La ubicación de la manía y la disociación en el espectro del trastorno del pensamiento sigue siendo provisional. La disociación ha mostrado muchas similitudes fenotípicas con la distorsión de la realidad y el psicoticismo, pero la evidencia fue demasiado limitada para incluirla en nuestra revisión de validez. Se necesita investigación adicional para resolver su ubicación. Se ha estudiado ampliamente la manía y ha mostrado un perfil similar, aunque por lo general menos extremo, a otros trastornos del pensamiento en numerosos validadores. Las excepciones son sustratos de evolución y determinados sustratos neuronales. Es posible que la manía sea una manifestación distinta de una responsabilidad común al trastorno del pensamiento y, en gran medida, comparte la etiología y la respuesta al tratamiento con la psicosis no afectiva, aunque generalmente es menos incapacitante. Esto sigue siendo una hipótesis, ya que los datos existentes son insuficientes para evaluarla de manera definitiva.

HiTOP es un modelo estático en la actualidad. Se centra en caracterizar las dimensiones de la psicopatología y evaluar con precisión la situación actual de la persona en cada una. Sin embargo, la conceptualización jerárquica y dimensional es muy compatible con modelos del desarrollo, como el modelo de estadificación de la psicosis que describe cómo problemas sub-umbral evolucionan a psicosis crónica⁵¹⁻⁵³. Una vez identificadas las dimensiones, la siguiente tarea es caracterizar cómo los pacientes avanzan a lo largo de estas dimensiones hacia un mayor trastorno o mejoría.

La comprensión de cómo se desarrollan los espectros del trastorno del pensamiento y del desapego es bastante limitada en la actualidad, aunque parece que los rasgos centrales ya están presentes en la infancia y constituyen un riesgo para la aparición de trastornos psicóticos. Esto es consistente con los hallazgos de otros espectros de HiTOP, que recibieron más atención en la investigación del desarrollo^{353,355}. Específicamente, a menudo pueden observarse vulnerabilidades en la infancia, y los trastornos futuros tienden a surgir de vulnerabilidades relacionadas, mientras que es bastante infrecuente que la psicopatología cambie de un espectro a otro. No está tan claro qué procesos y exposiciones impulsan la progresión a lo largo de un espectro hacia el trastorno plenamente declarado, que sigue siendo un tema crucial para futuras investigaciones³⁵⁶.

Implicaciones para la investigación

El modelo HiTOP tiene implicaciones específicas para el diseño de la investigación, desde los puntos de vista de muestreo, medición, analítico y conceptual.

En lo que respecta al muestreo, HiTOP destaca las principales limitaciones de los estudios de casos y controles, que toman muestras de personas de extremos de una dimensión. Esto puede maximizar el poder estadístico, pero tiene dos desventajas. En primer lugar, estos análisis excluyen a personas en el medio de

la distribución, lo que hace que los efectos identificados no sean representativos de la población. De hecho, este diseño ignora una proporción considerable de la población general. En segundo lugar, los casos difieren de los controles en muchos aspectos no relevantes al constructo de interés, ya que suelen reclutarse en entornos clínicos, y la búsqueda de tratamiento se asocia con tasas particularmente altas de angustia, deterioro, comorbilidades (incluidas las físicas) y exposición a la medicación, todo lo cual puede confundir los resultados.

Estas limitaciones del diseño de casos y controles son bien conocidas^{357,358}. HiTOP proporciona un impulso para un diseño alternativo con muestreo basado en la población (tal vez sobremuestreo para puntuaciones altas). Este diseño es razonable, incluso deseable, dada la naturaleza continua de la psicopatología y la disponibilidad de medidas que capturan la gama completa de sus manifestaciones, desde la normativa hasta las asintomáticas y graves¹⁹. La estrategia basada en la población puede ser rentable, por cuanto el reclutamiento de casos con primer episodio de psicosis o alto riesgo clínico tiende a ser lento y costoso, mientras que personas con puntuaciones alta en psicoticismo y desapego pueden identificarse rápidamente utilizando herramientas de autoinforme. Este diseño puede fortalecerse aún más con evaluaciones de seguimiento basadas en entrevistas para evaluar los espectros y sus subdimensiones con el máximo rigor. Otra implicación es que la investigación en trastornos psicóticos no debe enfocarse solo en la distorsión de la realidad, sino también incluir participantes con calificaciones altas únicamente en desapego. En general, los criterios de inclusión para la investigación conforme a HiTOP pueden ser muy amplios, y la principal inquietud es si se puede obtener una evaluación válida. Las comorbilidades y otros factores de confusión pueden manejarse desde el punto de vista estadístico siempre y cuando el tamaño de la muestra sea adecuado.

Para la medición, las medidas compatibles con HiTOP descritas anteriormente prometen evaluaciones más fiables e informativas que los diagnósticos. Recomendamos evaluar tanto los rasgos como los síntomas desadaptativos, para obtener un panorama completo con un incremento moderado en la carga del paciente, especialmente si se utilizan instrumentos breves y autoadministrados. Los espectros generalmente se pueden estimar a partir de diagnósticos categóricos, pero es preferible medirlos directamente dentro de los instrumentos compatibles con HiTOP, ya que esto maximiza la fiabilidad y la información obtenida³⁵⁹.

Desde el punto de vista analítico, las dimensiones de HiTOP pueden medirse de manera directa y analizarse en toda la muestra utilizando estadísticas convencionales. Si se completó una evaluación diagnóstica, puede ser útil evaluar la naturaleza transdiagnóstica de las relaciones de interés; por ejemplo, si el diagnóstico modera la asociación entre una escala de psicoticismo y un validador²¹⁹. El modelado variable latente no es necesario para un estudio HiTOP, pero puede ser informativo. Por ejemplo, puede facilitar análisis secundarios de datos existentes, en los que no se incluyeron medidas compatibles con HiTOP, calculando las dimensiones latentes de evaluaciones estándar de diagnósticos y síntomas^{7,8,57,59,306}.

Una implicación conceptual es que las condiciones incluidas en un determinado espectro tienden a tener muchos aspectos en común con respecto a etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento. Este aspecto del modelo puede aprovecharse de dos maneras. En primer lugar, los espectros se pueden estudiar directamente, ya que proporcionan fenotipos más detallados y sólidos que los trastornos individuales. En segundo lugar, cabe esperar que los efectos encontrados para un trastorno se generalicen en todo el espectro. Esto

no será aplicable en todos los casos y siempre debe confirmarse empíricamente, pero se puede considerar una hipótesis fuerte.

En general, algunos efectos serán específicos para estrechas dimensiones más que para el espectro general. HiTOP proporciona el marco para identificar manifestaciones específicas y generales de la psicopatología. Esta disposición jerárquica puede ayudar a comprender el papel que desempeñan los factores de riesgo, los resultados y los tratamientos en los trastornos mentales. La especificidad de los efectos es difícil de investigar en los sistemas tradicionales que incluyen numerosos trastornos y carecen de una organización jerárquica sólida. Nuestra revisión de validez de la evidencia resaltó muchas lagunas en el conocimiento de la especificidad, y HiTOP ofrece un marco para abordarlas.

Implicaciones clínicas

El enfoque HiTOP tiene varias implicaciones para la atención clínica. En primer lugar, el diagnóstico HiTOP es un perfil de dimensiones psicopatológicas relevantes, y el paciente se conceptualiza en términos de desviaciones del rango sano. Se resta importancia al diagnóstico tradicional, pero se puede asignar en paralelo con HiTOP, de manera que se cumplan los requisitos administrativos. De hecho, el consorcio desarrolló una transferencia de códigos HiTOP a CIE-10 (<https://hitop.unt.edu/clinical-tools/billing-hitop>).

En algún momento, las puntuaciones se han de dicotomizar para fundamentar decisiones clínicas categóricas. Cabe destacar que los diagnósticos tradicionales son dicotómicos, pero los límites no están optimizados para ninguna acción clínica particular y las razones para su selección no han sido explícitas¹⁸. La utilización óptima exige el desarrollo de múltiples límites específicos con un propósito (por ejemplo, uno para iniciar el tratamiento con antipsicóticos, otro para la hospitalización), como se ha hecho en medicina para variables dimensionales como tensión arterial, colesterol o peso corporal³⁶⁰. Esta investigación no se ha completado todavía en psiquiatría, pero las categorías basadas en el grado de desviación estadística (por ejemplo, normal, gravedad leve, moderada y alta) ya están disponibles para muchas medidas.

Otro aspecto a considerar es que las dimensiones psicopatológicas pueden interactuar entre sí y con otros parámetros clínicos (por ejemplo, edad, comorbilidades médicas) de formas que modifican las indicaciones para el tratamiento e incluso el significado de las puntuaciones, como la psicosis que surge en una edad avanzada en un contexto de demencia *versus* en la juventud. Muchas de estas interacciones son bien conocidas, pero la investigación sistémica es limitada. El modelo HiTOP ofrece un marco de referencia para investigar esta cuestión.

En segundo lugar, HiTOP ofrece una conceptualización jerárquica de casos que describe características generales y específicas de la psicopatología. Por ejemplo, dimensiones generales (como es el caso del factor p) permiten identificar a grandes utilizadores de cuidados y, por tanto, ayudan a guiar las políticas de salud pública o las normativas de una determinada clínica³⁶¹. Además, la posición de un paciente en el espectro del trastorno del pensamiento puede sugerir que el uso de antipsicóticos está indicado. Por otra parte, a nivel específico, una acentuación de los síntomas de avoliación puede sugerir entrenamiento en habilidades sociales. Es importante destacar que un movimiento hacia la conceptualización de casos HiTOP no niega la investigación previa sobre diagnósticos tradicionales. La información sobre la eficacia del tratamiento para los trastornos relacionados con el espectro se retiene y se aplica a

personas elevadas a esta dimensión, aunque será importante verificar los efectos del tratamiento en los estudios de tratamiento basados en HiTOP.

En tercer lugar, la conceptualización dimensional de la psicopatología enfatiza la continuidad con un funcionamiento saludable, lo que puede facilitar la comunicación con pacientes y familiares, y ayudar a reducir el estigma de la psicopatología. La comunicación entre profesionales clínicos a veces puede beneficiarse de una formulación más simple que una puntuación exacta que recibió un paciente en una dimensión, y la categorización se puede aplicar en base a los puntos de corte mencionados anteriormente. Por ejemplo, se podría utilizar “desapego moderadamente elevado” en vez de enumerar la puntuación específica.

Una preocupación pragmática destacada es la carga de evaluación en las clínicas. Se han digitalizado muchas evaluaciones de HiTOP, de manera que se puede remitir el cuestionario a los pacientes para que lo completen en su domicilio o en una sala de espera, con resultados calificados automáticamente y proporcionados a los profesionales clínicos en tiempo real. Es importante señalar que estas medidas no pretenden reemplazar una entrevista de admisión, sino servir de guía a las entrevistas de los médicos, mejorando así la velocidad y la exhaustividad de una admisión y el posterior seguimiento, de manera muy parecida a como se hace con las pruebas de laboratorio en medicina.

ORIENTACIONES FUTURAS

El modelo HiTOP propuesto del superespectro de psicosis se basa en una amplia evidencia. No obstante, se necesita investigación adicional para verificar la asignación de manía y disociación, y también para incorporar otras dimensiones en el modelo (por ejemplo, deterioro cognitivo y catatonía). HiTOP pretende incluir todas las entidades psicopatológicas empíricas, sean de naturaleza dimensional o categórica. Solo se han establecido dimensiones de forma empírica hasta la fecha¹⁸. Sin embargo, es probable que existan clases latentes³⁶², de manera que necesitan ser identificadas y agregadas al superespectro de psicosis junto a las dimensiones.

También se necesita investigación sobre los puntos de corte óptimos para decisiones clínicas específicas. Las interacciones entre las dimensiones y otras manifestaciones clínicas deben investigarse de manera sistemática. Será particularmente importante verificar y expandir el conocimiento de la eficacia del tratamiento dirigido a las dimensiones como objetivos de tratamiento. Por último, los espectros del trastorno del pensamiento y del desapego se han validado ampliamente, pero sigue habiendo lagunas para diversos validadores, como antecedentes en la infancia y biomarcadores. Los procesos en desarrollo, en particular, necesitan más atención. Esta investigación puede aprovechar la sólida base de conocimientos y el modelo científico proporcionados por HiTOP.

CONCLUSIONES

HiTOP ofrece una conceptualización dimensional y jerárquica de los trastornos psicóticos que deriva estrictamente de los datos, libre de consideraciones políticas. Se ha validado ampliamente y ya ha demostrado una utilidad considerable. Se dispone de medidas validadas para los espectros y sus subdimensiones tanto para síntomas como para rasgos.

Se necesita más investigación, pero el modelo está listo para ser utilizado por científicos y profesionales clínicos interesados en los trastornos psicóticos. Su aplicación ofrece abordar problemas de heterogeneidad, comorbilidad y baja fiabilidad, proporcionando descripciones de pacientes más válidas y predictivas.

APÉNDICE

Los miembros del Grupo de Trabajo de Utilidad de la HiTOP incluyen, además de los autores de este artículo, Kamran Afzali, Marina A. Bornovalova, Natacha Carragher, David C. Cicero, Christopher C. Conway, Anna R. Docherty, Michael B. First, Eiko I. Fried, Michael N. Hallquist, Kristian E. Markon, Les C. Morey, Stephanie N. Mullins-Sweatt, Kristin Naragon-Gainey, Thomas M. Olino, Praveetha Patalay, Aaron L. Pincus, Craig Rodriguez-Seijas, Giovanni A. Salum, Alexander J. Shackman, Andrew E. Skodol, Kathryn Tabb, Jennifer L. Tackett, Irwin D. Waldman, Ashley L. Watts, Amanda A. Uliaszek, Johannes Zimmermann y Richard E. Zinbarg.

AGRADECIMIENTOS

Puede encontrarse más información sobre el consorcio HiTOP en <http://medicine.stonybrookmedicine.edu/HITOP>. U. Reininghaus está financiado con una beca Heisenberg de la German Research Foundation (beca número389624707). R.F. Krueger y D. Watson son autores seniors conjuntos de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Markon KE, Chmielewski M, Miller CJ. The reliability and validity of discrete and continuous measures of psychopathology: a quantitative review. *Psychol Bull* 2011;137:856-79.
- Shankman SA, Funkhouser CJ, Klein DN et al. Reliability and validity of severity dimensions of psychopathology assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID). *Int J Methods Psychiatr Res* 2018;27(1).
- Chmielewski M, Clark LA, Bagby RM et al. Method matters: understanding diagnostic reliability in DSM-IV and DSM-5. *J Abnorm Psychol* 2015;124:764-9.
- Watson D. Subtypes, specifiers, epicycles, and eccentrics: toward a more parsimonious taxonomy of psychopathology. *Clin Psychol Sci Pract* 2003;10:233-8.
- Cuesta MJ, Peralta V. Integrating psychopathological dimensions in functional psychoses: a hierarchical approach. *Schizophr Res* 2001;52:215-29.
- Kotov R, Foti D, Li K et al. Validating dimensions of psychosis symptomatology: neural correlates and 20-year outcomes. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1103-19.
- Reininghaus U, Bohnke JR, Chavez-Baldini U et al. Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry* 2019;18:67-76.
- Ruggiero CJ, Kotov R, Watson D et al. Beyond a single index of mania symptoms: structure and validity of subdimensions. *J Affect Disord* 2014;161:8-15.
- Anderson JL, Sellbom M, Ayearst L et al. Associations between DSM-5 section III personality traits and the Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2 - Restructured Form (MMPI-2-RF) scales in a psychiatric patient sample. *Psychol Assess* 2015;27:801-15.
- Forbes MK, Kotov R, Ruggiero CJ et al. Delineating the joint hierarchical structure of clinical and personality disorders in an outpatient psychiatric sample. *Compr Psychiatry* 2017;79:19-30.
- Krueger RF, Chentsova-Dutton YE, Markon KE et al. A cross-cultural study of the structure of comorbidity among common psychopathological syndromes in the general health care setting. *J Abnorm Psychol* 2003;112:437-47.
- Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Linking antisocial behavior, substance use, and personality: an integrative quantitative model of the adult externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol* 2007;116:645-66.
- Patrick CJ, Kramer MD, Krueger RF et al. Optimizing efficiency of psychopathology assessment through quantitative modeling: development of a brief form of the Externalizing Spectrum Inventory. *Psychol Assess* 2013;25:1332-48.
- Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry* 2018;175:831-44.
- Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. A hierarchical causal taxonomy of psychopathology across the life span. *Psychol Bull* 2017;143:142-86.
- Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
- Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
- Conway CC, Forbes MK, Forbush KT et al. A Hierarchical Taxonomy of Psychopathology can transform mental health research. *Perspect Psychol Sci* 2019;14:419-36.
- Ruggiero CJ, Kotov R, Hopwood CJ et al. Integrating the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) into clinical practice. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:1069-84.
- Waszczuk MA, Eaton NR, Krueger RF et al. Redefining phenotypes to advance psychiatric genetics: implications from hierarchical taxonomy of psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2020;129:143-61.
- Cicero DC, Jonas KG, Li K et al. Common taxonomy of traits and symptoms: linking schizophrenia symptoms, schizotypy, and normal personality. *Schizophr Bull* 2019;45:1336-48.
- Kwapil TR, Barrantes-Vidal N, Silvia PJ. The dimensional structure of the Wisconsin Schizotypy Scales: factor identification and construct validity. *Schizophr Bull* 2008;34:444-57.
- Longenecker JM, Krueger RF, Sponheim SR. Personality traits across the psychosis spectrum: a Hierarchical Taxonomy of Psychopathology conceptualization of clinical symptomatology. *Personal Ment Health* 2020;14:88-105.
- Widiger TA, Crego C. HiTOP thought disorder, DSM-5 psychoticism, and five factor model openness. *J Res Pers* 2019;80:72-7.
- Wright AG, Simms LJ. A metastructural model of mental disorders and pathological personality traits. *Psychol Med* 2015;45:2309-19.
- Lenzenweger MF. Schizotypy, schizotypic psychopathology and schizophrenia. *World Psychiatry* 2018;17:25-6.
- Boyette LL, Korver-Nieberg N, Verweij K et al. Associations between the Five-Factor Model personality traits and psychotic experiences in patients with psychotic disorders, their siblings and controls. *Psychiatry Res* 2013;210:491-7.
- Compton MT, Bakeman R, Alolayan Y et al. Personality domains, duration of untreated psychosis, functioning, and symptom severity in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2015;168:113-9.
- Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 1974;Winter:61-9.
- Strauss GP, Cohen AS. A transdiagnostic review of negative symptom phenomenology and etiology. *Schizophr Bull* 2017;43:712-9.
- Suzuki T, Samuel DB, Pahlen S et al. DSM-5 alternative personality disorder model traits as maladaptive extreme variants of the five-factor model: an item-response theory analysis. *J Abnorm Psychol* 2015;124:343-54.
- Fagerberg T, Soderman E, Pette Gustavsson J et al. Stability of personality traits over a five-year period in Swedish patients with schizophrenia spectrum disorder and non-psychotic individuals: a study using the Swedish universities scales of personality. *BMC Psychiatry* 2018;18:54.
- Boyette LL, Nederlof J, Meijer C et al. Three year stability of Five-Factor Model personality traits in relation to changes in symptom levels in patients with schizophrenia or related disorders. *Psychiatry Res* 2015;229:539-44.
- Kerns JG, Becker TM. Communication disturbances, working memory, and emotion in people with elevated disorganized schizotypy. *Schizophr Res* 2008;100:172-80.
- Raine A. Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu Rev Clin Psychol* 2006;2:291-326.
- Caspi A, Roberts BW, Shiner RL. Personality development: stability and change. *Annu Rev Psychol* 2005;56:453-84.
- Ferguson CJ. A meta-analysis of normal and disordered personality across the life span. *J Pers Soc Psychol* 2010;98:659-67.
- Wright AG, Calabrese WR, Rudick MM et al. Stability of the DSM-5 Section III pathological personality traits and their longitudinal associations with

- psychosocial functioning in personality disordered individuals. *J Abnorm Psychol* 2015;124:199-207.
40. Clark LA. Assessment and diagnosis of personality disorder: perennial issues and an emerging reconceptualization. *Annu Rev Psychol* 2007;58:227-57.
 41. Kwapil TR, Gross GM, Silvia PJ et al. Prediction of psychopathology and functional impairment by positive and negative schizotypy in the Chapmans' ten-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol* 2013;122:807-15.
 42. Widiger TA, Trull TJ. Plate tectonics in the classification of personality disorder: shifting to a dimensional model. *Am Psychol* 2007;62:71-83.
 43. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol* 1962;17:827-38.
 44. Claridge G, Beech T. Fully and quasi-dimensional constructions of schizotypy. *Schizotypal personality*. New York: Cambridge University Press, 1995:192-216.
 45. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM et al. The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:781-8.
 46. Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018;48:229-44.
 47. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.
 48. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
 49. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I et al. A systematic review and metaanalysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009;39:179-95.
 50. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
 51. McGorry PD, Nelson B. Why we need a transdiagnostic staging approach to emerging psychopathology, early diagnosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2016;73:191-2.
 52. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
 53. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996;22:353-70.
 54. Morey LC, Krueger RF, Skodol AE. The hierarchical structure of clinician ratings of proposed DSM-5 pathological personality traits. *J Abnorm Psychol* 2013;122:836-41.
 55. Russo M, Levine SZ, Demjaha A et al. Association between symptom dimensions and categorical diagnoses of psychosis: a cross-sectional and longitudinal investigation. *Schizophr Bull* 2014;40:111-9.
 56. Keyes KM, Eaton NR, Krueger RF et al. Childhood maltreatment and the structure of common psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 2012;200:107-15.
 57. Kotov R, Chang SW, Fochtmann LJ et al. Schizophrenia in the internalizing-externalizing framework: a third dimension? *Schizophr Bull* 2011;37:1168-78.
 58. Kotov R, Ruggero CJ, Krueger RF et al. New dimensions in the quantitative classification of mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1003-11.
 59. Shanmugan S, Wolf DH, Calkins ME et al. Common and dissociable mechanisms of executive system dysfunction across psychiatric disorders in youth. *Am J Psychiatry* 2016;173:517-26.
 60. 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.
 61. Wolf AW, Schubert DS, Patterson MB et al. Associations among major psychiatric diagnoses. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:292-4.
 62. Markon KE. Modeling psychopathology structure: a symptom-level analysis of Axis I and II disorders. *Psychol Med* 2010;40:273-88.
 63. Chmielewski MS. The structure of common and severe psychopathology: analyses of syndromes and symptoms. PhD Thesis, University of Iowa, 2012.
 64. 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.
 65. Schaefer JD, Moffitt TE, Arseneault L et al. Adolescent victimization and early-adult psychopathology: approaching causal inference using a longitudinal twin study to rule out noncausal explanations. *Clin Psychol Sci* 2018;6:352-71.
 66. Wright AG, Krueger RF, Hobbs MJ et al. The structure of psychopathology: toward an expanded quantitative empirical model. *J Abnorm Psychol* 2013;122:281-94.
 67. Anderson JL, Sellbom M, Bagby RM et al. On the convergence between PSY-5 domains and PID-5 domains and facets: implications for assessment of DSM-5 personality traits. *Assessment* 2013;20:286-94.
 68. Crego C, Widiger TA. Convergent and discriminant validity of alternative measures of maladaptive personality traits. *Psychol Assess* 2016;28:1561-75.
 69. Krueger RF, Markon KE. The role of the DSM-5 personality trait model in moving toward a quantitative and empirically based approach to classifying personality and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:477-501.
 70. Somma A, Krueger RF, Markon KE et al. The replicability of the Personality Inventory for DSM-5 domain scale factor structure in U.S. and non-U.S. samples: a quantitative review of the published literature. *Psychol Assess* 2019;31:861-77.
 71. Widiger TA, Sellbom M, Chmielewski M et al. Personality in a hierarchical model of psychopathology. *Clin Psychol Sci* 2019;7:77-92.
 72. Girard JM, Wright AGC, Beeney JE et al. Interpersonal problems across levels of the psychopathology hierarchy. *Compr Psychiatry* 2017;79:53-69.
 73. Roysamb E, Kendler KS, Tambs K et al. The joint structure of DSM-IV Axis I and Axis II disorders. *J Abnorm Psychol* 2011;120:198-209.
 74. Barch DM, Bustillo J, Gaebel W et al. Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophr Res* 2013;150:15-20.
 75. Shevlin M, McElroy E, Bentall RP et al. The psychosis continuum: testing a bifactor model of psychosis in a general population sample. *Schizophr Bull* 2017;43:133-41.
 76. Costa PT Jr, McCrae RR. The NEO Inventories as instruments of psychological theory. In: Widiger TA (ed). *The Oxford handbook of the Five Factor Model*. New York: Oxford University Press, 2017:11-37.
 77. John OP, Naumann LP, Soto CJ. Paradigm shift to the integrative Big Five trait taxonomy: history, measurement, and conceptual issues. In: John OP, Robins RW, Pervin LA (eds). *Handbook of personality: theory and research*, 3rd ed. New York: Guilford, 2008:114-58.
 78. Wright AGC, Simms LJ. On the structure of personality disorder traits: conjoint analyses of the CAT-PD, PID-5, and NEO-PI-3 trait models. *Personal Disord* 2014;5:43-54.
 79. O'Connor BP. A search for consensus on the dimensional structure of personality disorders. *J Clin Psychol* 2005;61:323-45.
 80. Samuel DB, Widiger TA. A meta-analytic review of the relationships between the five-factor model and DSM-IV-TR personality disorders: a facet level analysis. *Clin Psychol Rev* 2008;28:1326-42.
 81. Kilcommons AM, Morrison AP. Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:351-9.
 82. Koffel E, Watson D. Unusual sleep experiences, dissociation, and schizotypy: evidence for a common domain. *Clin Psychol Rev* 2009;29:548-59.
 83. Renard SB, Huntjens RJ, Lysaker PH et al. Unique and overlapping symptoms in schizophrenia spectrum and dissociative disorders in relation to models of psychopathology: a systematic review. *Schizophr Bull* 2017;43:108-21.
 84. Ashton MC, Lee K. Recovering the HEXACO personality factors – and psychoticism – from variable sets assessing normal and abnormal personality. *J Individ Differ* (in press).
 85. Ashton MC, Lee K, de Vries RE et al. The maladaptive personality traits of the Personality Inventory for DSM-5 (PID-5) in relation to the HEXACO personality factors and schizotypy/dissociation. *J Pers Disord* 2012;26:641-59.
 86. Blanco C, Wall MM, He JP et al. The space of common psychiatric disorders in adolescents: comorbidity structure and individual latent liabilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:45-52.
 87. Forbush KT, Watson D. The structure of common and uncommon mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:97-108.
 88. Kotov R, Perlman G, Gamez W et al. The structure and short-term stability of the emotional disorders: a dimensional approach. *Psychol Med* 2015;45:1687-98.
 89. Watson D, O'Hara MW, Naragon-Gainey K et al. Development and validation of new anxiety and bipolar symptom scales for an expanded version of the IDAS (the IDAS-II). *Assessment* 2012;19:399-420.
 90. Kwapil TR, Barrantes-Vidal N. Schizotypy: looking back and moving forward. *Schizophr Bull* 2015;41(Suppl. 2):S366-73.
 91. 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.
 92. Cicero DC, Martin EA, Becker TM et al. Correspondence between psychometric and clinical high risk for psychosis in an undergraduate population. *Psychol Assess* 2014;26:901-15.

93. Moorman EL, Samuel DB. Representing schizotypal thinking with dimensional traits: a case for the Five Factor Schizotypal Inventory. *Psychol Assess* 2018;30:19-30.
94. Hopwood CJ, Thomas KM, Markon KE et al. DSM-5 personality traits and DSM-IV personality disorders. *J Abnorm Psychol* 2012;121:424-32.
95. Waters CA, Bagby RM, Sellbom M. Meta-analysis to derive an empirically based set of personality facet criteria for the alternative DSM-5 model for personality disorders. *Personal Disord* 2019;10:97-104.
96. Camisa KM, Bockbrader MA, Lysaker P et al. Personality traits in schizophrenia and related personality disorders. *Psychiatry Res* 2005;133:23-33.
97. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
98. Debbané M, Eliez S, Badoud D et al. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull* 2015;41(Suppl. 2):S396-407.
99. Fluckiger R, Ruhrmann S, Debbané M et al. Psychosis-predictive value of self-reported schizotypy in a clinical high-risk sample. *J Abnorm Psychol* 2016;125:923-32.
100. Hjorthoj C, Albert N, Nordentoft M. Association of substance use disorders with conversion from schizotypal disorder to schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2018;75:733-9.
101. Crego C, Oltmanns JR, Widiger TA. FFMPD scales: comparisons with the FFM, PID-5, and CAT-PD-SF. *Psychol Assess* 2018;30:62-73.
102. Barrantes-Vidal N, Lewandowski KE, Kwapił TR. Psychopathology, social adjustment and personality correlates of schizotypy clusters in a large nonclinical sample. *Schizophr Res* 2010;122:219-25.
103. Barrantes-Vidal N, Gross GM, Sheinbaum T et al. Positive and negative schizotypy are associated with prodromal and schizophrenia-spectrum symptoms. *Schizophr Res* 2013;145:50-5.
104. Lenzenweger MF. Schizotypy and schizophrenia: the view from experimental psychopathology. New York: Guilford, 2010.
105. Grant P, Green MJ, Mason OJ. Models of schizotypy: the importance of conceptual clarity. *Schizophr Bull* 2018;44(Suppl. 2):S556-63.
106. Haslam N, Holland E, Kuppens P. Categories versus dimensions in personality and psychopathology: a quantitative review of taxometric research. *Psychol Med* 2012;42:903-20.
107. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R et al. Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:341-51.
108. Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;31:113-20.
109. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987;151:145-51.
110. Bagby RM, Widiger TA. Five Factor Model personality disorder scales: an introduction to a special section on assessment of maladaptive variants of the five factor model. *Psychol Assess* 2018;30:1-9.
111. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ et al. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry* 2013;170:165-72.
112. Strauss GP, Hong LE, Gold JM et al. Factor structure of the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Res* 2012;142:96-8.
113. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res* 2013;47:783-90.
114. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* 2006;32:238-45.
115. Peralta V, Moreno-Izco L, Calvo-Barrena L et al. The low- and higher-order factor structure of symptoms in patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Res* 2013;147:116-24.
116. Andrews G, Goldberg DP, Krueger RF et al. Exploring the feasibility of a meta-structure for DSM-V and ICD-11: could it improve utility and validity? *Psychol Med* 2009;39:1993-2000.
117. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
118. Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 1997;27:411-9.
119. Kendler KS, Czajkowski N, Tambs K et al. Dimensional representations of DSM-IV cluster A personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med* 2006;36:1583-91.
120. Cardno AG, Owen MJ. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 2014;40:504-15.
121. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234-9.
122. Klaning U, Trumbetta SL, Gottesman II et al. A Danish twin study of schizophrenia liability: investigation from interviewed twins for genetic links to affective psychoses and for cross-cohort comparisons. *Behav Genet* 2016;46:193-204.
123. Pettersson E, Larsson H, Lichtenstein P. Common psychiatric disorders share the same genetic origin: a multivariate sibling study of the Swedish population. *Mol Psychiatry* 2016;21:717-21.
124. Zavos HM, Freeman D, Haworth CM et al. Consistent etiology of severe, frequent psychotic experiences and milder, less frequent manifestations: a twin study of specific psychotic experiences in adolescence. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1049-57.
125. Wright ZE, Pahlen S, Krueger RF. Genetic and environmental influences on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (DSM-5) maladaptive personality traits and their connections with normative personality traits. *J Abnorm Psychol* 2017;126:416-28.
126. South SC, Krueger RF, Knudsen GP et al. A population based twin study of DSM-5 maladaptive personality domains. *Personal Disord* 2017;8:366-75.
127. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. A multivariate perspective on schizotypy and familial association with schizophrenia: a review. *Clin Psychol Rev* 2011;31:1169-82.
128. Kendler KS, Aggen SH, Czajkowski N et al. The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders: a multivariate twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1438-46.
129. Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP et al. The structure of genetic and environmental risk factors for syndromal and subsyndromal common DSM-IV axis I and all axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2011;168:29-39.
130. Kendler KS, Aggen SH, Gillespie N et al. The structure of genetic and environmental influences on normative personality, abnormal personality traits, and personality disorder symptoms. *Psychol Med* 2019;49:1392-9.
131. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, et al. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry* 2018;83:492-8.
132. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019;51:793-803.
133. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, et al. Psychiatric genomics: an update and an agenda. *Am J Psychiatry* 2018;175:15-27.
134. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
135. Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360(6395).
136. Docherty AR, Moscati A, Dick D et al. Polygenic prediction of the phenotype, across ancestry, in emerging adulthood. *Psychol Med* 2018;48:1814-23.
137. Tesli M, Espeseth T, Bettella F et al. Polygenic risk score and the psychosis continuum model. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:311-7.
138. Legge SE, Jones HJ, Kendall KM et al. Association of genetic liability to psychotic experiences with neuropsychotic disorders and traits. *JAMA Psychiatry* (in press).
139. Martin J, Taylor MJ, Lichtenstein P. Assessing the evidence for shared genetic risks across psychiatric disorders and traits. *Psychol Med* 2018;48:1759-74.
140. Ronald A, Pain O. A systematic review of genome-wide research on psychotic experiences and negative symptom traits: new revelations and implications for psychiatry. *Hum Mol Genet* 2018;27:R136-52.
141. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ et al. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2018;197:2-8.
142. Pain O, Dudbridge F, Cardno AG et al. Genome-wide analysis of adolescent psychotic-like experiences shows genetic overlap with psychiatric disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:416-25.
143. Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell* 2018;173:1705-15.e16.
144. Bralten J, Klemann C, Mota N et al. Genetic underpinnings of sociability in the UK Biobank. *bioRxiv* 2019:781195.
145. Ward J, Lyall LM, Bethlehem RAI et al. Novel genome-wide associations for anhedonia, genetic correlation with psychiatric disorders, and polygenic association with brain structure. *Transl Psychiatry* 2019;9:327.
146. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017;49:27-35.
147. Charney AW, Stahl EA, Green EK, et al. Contribution of rare copy number variants to bipolar disorder risk is limited to schizoaffective cases. *Biol Psychiatry* 2019;86:110-9.
148. Radau 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.

149. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011;41:897-910.
150. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
151. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e31660.
152. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:250-8.
153. Morgan C, Knowles G, Hutchinson G. Migration, ethnicity and psychosis: evidence, models and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:247-58.
154. Morgan C, Fisher H, Hutchinson G et al. Ethnicity, social disadvantage and psychotic-like experiences in a healthy population based sample. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:226-35.
155. Perlman G, Kotov R, Fu J et al. Symptoms of psychosis in schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: a comparison of African Americans and Caucasians in the Genomic Psychiatry Cohort. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016;171:546-55.
156. Quattrone D, Di Forti M, Gayer-Anderson C et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Psychol Med* 2019;49:1378-91.
157. Veling W, Selten JP, Mackenbach JP et al. Symptoms at first contact for psychotic disorder: comparison between native Dutch and ethnic minorities. *Schizophr Res* 2007;95:30-8.
158. Heinz A, Deserno L, Reininghaus U. Urbanicity, social adversity and psychosis. *World Psychiatry* 2013;12:187-97.
159. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1118-23.
160. Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL et al. Schizophrenia and the city: a review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res* 2010;116:75-89.
161. Scott J, Chant D, Andrews G et al. Psychotic-like experiences in the general community: the correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample. *Psychol Med* 2006;36:231-8.
162. van Os J, Hanssen M, Bijl RV et al. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:663-8.
163. DeVlyder JE, Kelleher I, Lalane M et al. Association of urbanicity with psychosis in low- and middle-income countries. *JAMA Psychiatry* 2018;75:678-86.
164. Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM et al. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med* 2013;43:225-38.
165. 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.
166. Morgan C, Gayer-Anderson C. Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications. *World Psychiatry* 2016;15:93-102.
167. Palmier-Claus JE, Berry K, Bucci S et al. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209:454-9.
168. Gibbon LE, Alloy LB, Ellman LM. Trauma and the psychosis spectrum: a review of symptom specificity and explanatory mechanisms. *Clin Psychol Rev* 2016;49:92-105.
169. Borroni S, Somma A, Krueger RF et al. Assessing the relationships between self-reports of childhood adverse experiences and DSM-5 alternative model of personality disorder traits and domains: a study on Italian community-dwelling adults. *Personal Ment Health* 2019;13:180-9.
170. Velikonja T, Fisher HL, Mason O et al. Childhood trauma and schizotypy: a systematic literature review. *Psychol Med* 2015;45:947-63.
171. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
172. Moraleda E, Ramirez Lopez J, Fernandez-Calderon F et al. Personality traits among the various profiles of substance use disorder patients: new evidence using the DSM-5 Section III Framework. *Eur Addict Res* 2019;25:238-47.
173. Ragazzi TCC, Shuhama R, Menezes PR et al. Cannabis use as a risk factor for psychotic-like experiences: a systematic review of non-clinical populations evaluated with the Community Assessment of Psychic Experiences. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:1013-23.
174. Szoke A, Galliot AM, Richard JR et al. Association between cannabis use and schizotypal dimensions – a meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Res* 2014;219:58-66.
175. Addington J, Addington D. Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:304-9.
176. Foti DJ, Kotov R, Guey LT et al. Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry* 2010;167:987-93.
177. Quattrone D, Ferraro L, Tripoli G et al. Cannabis-associated symptom profiles in patients with first episode psychosis and population controls. *bioRxiv* 2019:577932.
178. Ringen PA, Nesvag R, Helle S et al. Premorbid cannabis use is associated with more symptoms and poorer functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Psychol Med* 2016;46:3127-36.
179. Seddon JL, Birchwood M, Copello A et al. Cannabis use is associated with increased psychotic symptoms and poorer psychosocial functioning in first-episode psychosis: a report from the UK National EDEN Study. *Schizophr Bull* 2016;42:619-25.
180. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull* 2015;41:1095-104.
181. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;175:72-8.
182. Carpenter WT, Bustillo JR, Thaker GK et al. The psychoses: cluster 3 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2025-42.
183. Rosell DR, Fatterman SE, McMaster A et al. Schizotypal personality disorder: a current review. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:452.
184. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
185. Kuswanto C, Chin R, Sum MY et al. Shared and divergent neurocognitive impairments in adult patients with schizophrenia and bipolar disorder: whither the evidence? *Neurosci Biobehav Rev* 2016;61:66-89.
186. Lynham AJ, Hubbard L, Tansey KE et al. Examining cognition across the bipolar/schizophrenia diagnostic spectrum. *J Psychiatry Neurosci* 2018;43:170076.
187. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009;35:1022-9.
188. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective. *Neuropsychol Rev* 2018;28:509-33.
189. de Gracia Dominguez M, Viechtbauer W, Simons CJ et al. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull* 2009;135:157-71.
190. Dibben CR, Rice C, Laws K et al. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:381-92.
191. Ventura J, Thames AD, Wood RC et al. Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophr Res* 2010;121:1-14.
192. Ettinger U, Mohr C, Gooding DC et al. Cognition and brain function in schizotypy: a selective review. *Schizophr Bull* 2015;41(Suppl. 2):S417-26.
193. Siddi S, Petretto DR, Preti A. Neuropsychological correlates of schizotypy: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Cogn Neuropsychiatry* 2017;22:186-212.
194. Steffens M, Meyhofer I, Fassbender K et al. Association of schizotypy with dimensions of cognitive control: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2018;44(Suppl. 2):S512-24.
195. Barch DM, Pagliaccio D, Luking K. Mechanisms underlying motivational deficits in psychopathology: similarities and differences in depression and schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2016;27:411-49.
196. Deserno L, Heinz A, Schlagenhauf F. Computational approaches to schizophrenia: a perspective on negative symptoms. *Schizophr Res* 2017;186:46-54.
197. Green MF, Horan WP, Barch DM et al. Effort-based decision making: a novel approach for assessing motivation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:1035-44.
198. Gold JM, Waltz JA, Matveeva TM et al. Negative symptoms and the failure to represent the expected reward value of actions: behavioral and computational modeling evidence. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:129-38.
199. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 2):S107-16.
200. Alloy LB, Olino T, Freed RD et al. Role of reward sensitivity and processing in major depressive and bipolar spectrum disorders. *Behav Ther* 2016;47:600-21.
201. Johnson SL, Edge MD, Holmes MK et al. The behavioral activation system and mania. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:243-67.
202. Fervaha G, Remington G. Neuroimaging findings in schizotypal personality disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;43:96-107.

203. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013;39:1129-38.
204. Haukvik UK, Tamnes CK, Soderman E et al. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;104:217-26.
205. Mathew I, Gardin TM, Tandon N et al. Medial temporal lobe structures and hippocampal subfields in psychotic disorders: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:769-77.
206. Boos HB, Aleman A, Cahn W et al. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:297-304.
207. De Peri L, Crescini A, Deste G et al. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des* 2012;18:486-94.
208. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry* 2018;84:644-54.
209. Vicens V, Radua J, Salvador R et al. Structural and functional brain changes in delusional disorder. *Br J Psychiatry* 2016;208:153-9.
210. Yu K, Cheung C, Leung M et al. Are bipolar disorder and schizophrenia neuroanatomically distinct? An anatomical likelihood meta-analysis. *Front Hum Neurosci* 2010;4:189.
211. Francis AN, Mothi SS, Mathew IT et al. Callosal abnormalities across the psychosis dimension: Bipolar Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes. *Biol Psychiatry* 2016;80:627-35.
212. Dong D, Wang Y, Chang X et al. Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: a comparative voxel-based metaanalysis. *Schizophr Res* 2017;185:41-50.
213. Dong D, Wang Y, Chang X et al. Dysfunction of large-scale brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Schizophr Bull* 2018;44:168-81.
214. Meda SA, Ruano G, Windemuth A et al. Multivariate analysis reveals genetic associations of the resting default mode network in psychotic bipolar disorder and schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:E2066-75.
215. Ongur D, Lundy M, Greenhouse I et al. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;183:59-68.
216. O'Neill A, Mechelli A, Bhattacharyya S. Dysconnectivity of large-scale functional networks in early psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2019;45:579-90.
217. Satterthwaite TD, Vandekar SN, Wolf DH et al. Connectome-wide network analysis of youth with psychosis-spectrum symptoms. *Mol Psychiatry* 2015;20:1508-15.
218. Sheffield JM, Kandala S, Burgess GC et al. Cingulo-opercular network efficiency mediates the association between psychotic-like experiences and cognitive ability in the general population. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1:498-506.
219. Sheffield JM, Kandala S, Tamminga CA et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition. *JAMA Psychiatry* 2017;74:605-13.
220. Li Y, Li WX, Xie DJ et al. Grey matter reduction in the caudate nucleus in patients with persistent negative symptoms: an ALE meta-analysis. *Schizophr Res* 2018;192:9-15.
221. Radua J, Schmidt A, Borgwardt S et al. Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1243-51.
222. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:537-55.
223. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:470-84.
224. Yang X, Cao D, Liang X et al. Schizophrenia symptomatic associations with diffusion tensor imaging measured fractional anisotropy of brain: a metaanalysis. *Neuroradiology* 2017;59:699-708.
225. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60-9.
226. Fusar-Poli P. Voxel-wise meta-analysis of fMRI studies in patients at clinical high risk for psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:106-12.
227. Wolf DH, Satterthwaite TD, Calkins ME et al. Functional neuroimaging abnormalities in youth with psychosis spectrum symptoms. *JAMA Psychiatry* 2015;72:456-65.
228. Gonzalez-Ortega I, de Los Mozos V, Echeburua E et al. Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis. *Psychiatry Res* 2013;206:8-16.
229. Hazlett EA, Rothstein EG, Ferreira R et al. Sensory gating disturbances in the spectrum: similarities and differences in schizotypal personality disorder and schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;161:283-90.
230. Wan L, Thomas Z, Pisipati S et al. Inhibitory deficits in prepulse inhibition, sensory gating, and antisaccade eye movement in schizotypy. *Int J Psychophysiol* 2017;114:47-54.
231. Hermens DF, Chitty KM, Kaur M. Mismatch negativity in bipolar disorder: a neurophysiological biomarker of intermediate effect? *Schizophr Res* 2018;191:132-9.
232. Javitt DC, Lee M, Kantrowitz JT et al. Mismatch negativity as a biomarker of theta band oscillatory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;191:51-60.
233. Lepock JR, Mizrahi R, Korostil M et al. Event-related potentials in the clinical high-risk (CHR) state for psychosis: a systematic review. *Clin EEG Neurosci* 2018;49:215-25.
234. Randeniya R, Oestreich LKL, Garrido MI. Sensory prediction errors in the continuum of psychosis. *Schizophr Res* 2018;191:109-22.
235. Taylor SF, Stern ER, Gehring WJ. Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. *Neuroscientist* 2007;13:160-72.
236. Martin EA, McCleery A, Moore MM et al. ERP indices of performance monitoring and feedback processing in psychosis: a meta-analysis. *Int J Psychophysiol* 2018;132:365-78.
237. Foti D, Kotov R, Bromet E et al. Beyond the broken error-related negativity: functional and diagnostic correlates of error processing in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012;71:864-72.
238. Foti D, Perlman G, Hajcak G et al. Impaired error processing in late-phase psychosis: four-year stability and relationships with negative symptoms. *Schizophr Res* 2016;176:520-6.
239. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170:265-74.
240. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ et al. A meta-analysis of cardiometabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12:240-50.
241. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:1696-709.
242. Kohler CA, Freitas TH, Maes M et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:373-87.
243. Comes AL, Papiol S, Mueller T et al. Proteomics for blood biomarker exploration of severe mental illness: pitfalls of the past and potential for the future. *Transl Psychiatry* 2018;8:160.
244. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2011;16:960-72.
245. Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Peripheral blood brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2016;21:216-28.
246. Chen C, Cheng L, Grennan K et al. Two gene co-expression modules differentiate psychotics and controls. *Mol Psychiatry* 2013;18:1308-14.
247. de Baumont A, Maschietto M, Lima L et al. Innate immune response is differentially dysregulated between bipolar disease and schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;161:215-21.
248. Zhao Z, Xu J, Chen J et al. Transcriptome sequencing and genome-wide association analyses reveal lysosomal function and actin cytoskeleton remodeling in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20:563-72.
249. Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* 2018;359:693-7.
250. Shao L, Vawter MP. Shared gene expression alterations in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2008;64:89-97.
251. Hess JL, Tylee DS, Barve R et al. Transcriptome-wide mega-analyses reveal joint dysregulation of immunologic genes and transcription regulators in brain and blood in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;176:114-24.
252. Hess JL, Tylee DS, Barve R et al. Transcriptomic abnormalities in peripheral blood in bipolar disorder, and discrimination of the major psychoses. *Schizophr Res* (in press).
253. Leirer DJ, Iyegbe CO, Di Forti M et al. Differential gene expression analysis in blood of first episode psychosis patients. *Schizophr Res* 2019;209:88-97.
254. Teroganova N, Girshkin L, Suter CM et al. DNA methylation in peripheral tissue of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *BMC Genet* 2016;17:27.
255. De Clercq B, Verbeke L, De Caluwe E et al. Understanding adolescent personality pathology from growth trajectories of childhood oddity. *Dev Psychopathol* 2017;29:1403-11.

256. Fagel S, de Sonneville L, van Engeland H et al. School-associated problem behavior in childhood and adolescence and development of adult schizotypal symptoms: a follow-up of a clinical cohort. *J Abnorm Child Psychol* 2014;42:813-23.
257. Matheson SL, Vijayan H, Dickson H et al. Systematic meta-analysis of childhood social withdrawal in schizophrenia, and comparison with data from at-risk children aged 9-14 years. *J Psychiatr Res* 2013;47:1061-8.
258. Olin SS, Raine A, Cannon TD et al. Childhood behavior precursors of schizotypal personality disorder. *Schizophr Bull* 1997;23:93-103.
259. Wolff S, Townshend R, McGuire RJ et al. 'Schizoid' personality in childhood and adult life. II: Adult adjustment and the continuity with schizotypal personality disorder. *Br J Psychiatry* 1991;159:620-9.
260. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053-8.
261. Zammit S, Kounali D, Cannon M et al. Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:742-50.
262. Dominguez MD, Wichers M, Lieb R et al. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull* 2011;37:84-93.
263. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
264. Liberman RP, Kopelowicz S. Recovery from schizophrenia: a concept in search of research. *Psychiatr Serv* 2005;56:735-42.
265. AlAqeel B, Margolese HC. Remission in schizophrenia: critical and systematic review. *Harv Rev Psychiatry* 2012;20:281-97.
266. Grilo CM, Sanislow CA, Gunderson JG et al. Two-year stability and change of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:767-75.
267. Gignac A, McGirr A, Lam RW et al. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1241-8.
268. Menezes NM, Arenovich T, Zipursky RB. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2006;36:1349-62.
269. Skodol AE, Oldham JM, Bender DS et al. Dimensional representations of DSM-IV personality disorders: relationships to functional impairment. *Am J Psychiatry* 2005;162:1919-25.
270. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;160:2099-107.
271. Kotov R, Fochtmann L, Li K et al. Declining clinical course of psychotic disorders over the two decades following first hospitalization: evidence from the Suffolk County Mental Health Project. *Am J Psychiatry* 2017;174:1064-74.
272. Hopwood CJ, Morey LC, Donnellan MB et al. Ten-year rank-order stability of personality traits and disorders in a clinical sample. *J Pers* 2013;81:335-44.
273. Austin SF, Mors O, Secher RG et al. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res* 2013;150:163-8.
274. Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B et al. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome. *Am J Psychiatry* 2012;169:374-80.
275. Shibre T, Medhin G, Alem A et al. Long-term clinical course and outcome of schizophrenia in rural Ethiopia: 10-year follow-up of a population-based cohort. *Schizophr Res* 2015;161:414-20.
276. Ventura J, Helleman GS, Thames AD et al. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;113:189-99.
277. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
278. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
279. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
280. Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1306-15.
281. Jakobsen KD, Skyum E, Hashemi N et al. Antipsychotic treatment of schizotypy and schizotypal personality disorder: a systematic review. *J Schizophr Res* 2017;31:397-405.
282. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892-9.
283. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegeting H et al. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;89:111-8.
284. Lincoln T, Pedersen A. An overview of the evidence for psychological interventions for psychosis: results from meta-analyses. *Clin Psychol Eur* 2019;1:e31407.
285. Frojan-Parga MX, Nunez de Prado-Gordillo M, Alvarez-Iglesias A et al. Functional behavioral assessment-based interventions on adults' delusions, hallucinations and disorganized speech: a single case meta-analysis. *Behav Res Ther* 2019;120:103444.
286. Almerie MQ, Okba Al Marhi M, Jawoosh M et al. Social skills programmes for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD009006.
287. Lutgens D, Garipey G, Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:324-32.
288. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
289. Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E et al. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry* 2014;171:523-38.
290. Kirchner SK, Roeh A, Nolden J et al. Diagnosis and treatment of schizotypal personality disorder: evidence from a systematic review. *NPJ Schizophr* 2018;4:20.
291. 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.
292. Cella M, Preti A, Edwards C et al. Cognitive remediation for negative symptoms of schizophrenia: a network meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2017;52:43-51.
293. Granholm E, Holden J, Link PC et al. Randomized clinical trial of cognitive behavioral social skills training for schizophrenia: improvement in functioning and experiential negative symptoms. *J Consult Clin Psychol* 2014;82:1173-85.
294. Battagliese G, Caccetta M, Luppino OI et al. Cognitive-behavioral therapy for externalizing disorders: a meta-analysis of treatment effectiveness. *Behav Res Ther* 2015;75:60-71.
295. Watts SE, Turnell A, Kladnitski N et al. Treatment-as-usual (TAU) is anything but usual: a meta-analysis of CBT versus TAU for anxiety and depression. *J Affect Disord* 2015;175:152-67.
296. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: Test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
297. Narrow WE, Clarke DE, Kuramoto SJ et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part III: Development and reliability testing of a cross-cutting symptom assessment for DSM-5. *Am J Psychiatry* 2013;170:71-82.
298. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
299. Quilty LC, Ayeart 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.
300. Al-Dajani N, Gralnick TM, Bagby RM. A psychometric review of the Personality Inventory for DSM-5 (PID-5): current status and future directions. *J Pers Assess* 2016;98:62-81.
301. Chmielewski M, Ruggero CJ, Kotov R et al. Comparing the dependability and associations with functioning of the DSM-5 Section III trait model of personality pathology and the DSM-5 Section II personality disorder model. *Personal Disord* 2017;8:228-36.
302. Suzuki T, Griffin SA, Samuel DB. Capturing the DSM-5 alternative personality disorder model traits in the Five-Factor Model's nomological net. *J Pers* 2017;85:220-31.
303. Morey LC, Hopwood CJ, Markowitz JC et al. Comparison of alternative models for personality disorders, II: 6-, 8- and 10-year follow-up. *Psychol Med* 2012;42:1705-13.
304. Rosenman S, Korten A, Medway J et al. Dimensional vs. categorical diagnosis in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:378-84.
305. Hanlon FM, Yeo RA, Shaff NA et al. A symptom-based continuum of psychosis explains cognitive and real-world functional deficits better than traditional diagnoses. *Schizophr Res* 2019;208:344-52.
306. Sabharwal A, Szekely A, Kotov R et al. Transdiagnostic neural markers of emotion-cognition interaction in psychotic disorders. *J Abnorm Psychol* 2016;125:907-22.

307. First MB, Pincus HA, Levine JB et al. Clinical utility as a criterion for revising psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2004;161:946-54.
308. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems field study strategies for ICD-11 mental and behavioral disorders. *Am Psychol* 2016;71:3-16.
309. Mullins-Sweatt SN, Widiger TA. Clinical utility and DSM-V. *Psychol Assess* 2009;21:302-12.
310. Reed GM, Keeley JW, Rebello TJ et al. Clinical utility of ICD-11 diagnostic guidelines for high-burden mental disorders: results from mental health settings in 13 countries. *World Psychiatry* 2018;17:306-15.
311. Rottman BM, Ahn WK, Sanislow CA et al. Can clinicians recognize DSM-IV personality disorders from five-factor model descriptions of patient cases? *Am J Psychiatry* 2009;166:427-33.
312. Sprack J. Dimensional versus categorical classification of prototypic and nonprototypic cases of personality disorder. *J Clin Psychol* 2003;59:991-1014.
313. Glover NG, Crego C, Widiger TA. The clinical utility of the Five Factor Model of personality disorder. *Personal Disord* 2012;3:176-84.
314. Lowe JR, Widiger TA. Clinicians' judgments of clinical utility: a comparison of the DSM-IV with dimensional models of general personality. *J Pers Disord* 2009;23:211-29.
315. Morey LC, Skodol AE, Oldham JM. Clinician judgments of clinical utility: a comparison of DSM-IV-TR personality disorders and the alternative model for DSM-5 personality disorders. *J Abnorm Psychol* 2014;123:398-405.
316. Samuel DB, Widiger TA. Clinicians' judgments of clinical utility: a comparison of the DSM-IV and five-factor models. *J Abnorm Psychol* 2006;115:298-308.
317. Samuel DB, Widiger TA. Clinicians' use of personality disorder models within a particular treatment setting: a longitudinal comparison of temporal consistency and clinical utility. *Personal Ment Health* 2011;5(1).
318. Moscicki EK, Clarke DE, Kuramoto SJ et al. Testing DSM-5 in routine clinical practice settings: feasibility and clinical utility. *Psychiatr Serv* 2013;64:952-60.
319. Bornstein RF, Natoli AP. Clinical utility of categorical and dimensional perspectives on personality pathology: a meta-analytic review. *Personal Disord* 2019;10:479-90.
320. Widiger TA. Considering the research: Commentary on "The trait-type dialectic: construct validity, clinical utility, and the diagnostic process". *Personal Disord* 2019;10:215-9.
321. 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.
322. First MB, Rebello TJ, Keeley JW et al. Do mental health professionals use diagnostic classifications the way we think they do? A global survey. *World Psychiatry* 2018;17:187-95.
323. First MB, Westen D. Classification for clinical practice: how to make ICD and DSM better able to serve clinicians. *Int Rev Psychiatry* 2007;19:473-81.
324. Flanagan EH, Blashfield RK. Increasing clinical utility by aligning the DSM and ICD with clinicians' conceptualizations. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:474-81.
325. Taylor D. Prescribing according to diagnosis: how psychiatry is different. *World Psychiatry* 2016;15:224-5.
326. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;372:793-5.
327. Nichols JH, Christenson RH, Clarke W et al. Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: evidence-based practice for point-of-care testing. *Clin Chim Acta* 2007;379:14-28.
328. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
329. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1983.
330. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
331. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
332. Suzuki T. Which rating scales are regarded as 'the standard' in clinical trials for schizophrenia? A critical review. *Psychopharmacol Bull* 2011;44:18-31.
333. Woods SW, Walsh BC, Powers AR et al. Reliability, validity, epidemiology, and cultural variation of the Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes (SIPS) and the Scale of Psychosis-Risk Symptoms (SOPS). In: Li H, Shapiro DI, Seidman LJ (eds). *Handbook of attenuated psychosis syndrome across cultures*. Cham: Springer, 2019:85-113.
334. Dazzi F, Shafer A, Lauriola M. Meta-analysis of the Brief Psychiatric Rating Scale - Expanded (BPRS-E) structure and arguments for a new version. *J Psychiatr Res* 2016;81:140-51.
335. Reininghaus U, Bohnke JR, Hosang G et al. Evaluation of the validity and utility of a transdiagnostic psychosis dimension encompassing schizophrenia and bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2016;209:107-13.
336. Shafer A, Dazzi F. Meta-analysis of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure. *J Psychiatr Res* 2019;115:113-20.
337. Reininghaus U, Priebe S, Bentall RP. Testing the psychopathology of psychosis: evidence for a general psychosis dimension. *Schizophr Bull* 2013;39:884-95.
338. 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.
339. Mortimer AM. Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;191(Suppl. 50):s7-14.
340. van Erp TG, Preda A, Nguyen D et al. Converting positive and negative symptom scores between PANSS and SAPS/SANS. *Schizophr Res* 2014;152:289-94.
341. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L et al. The Brief Negative Symptom Scale: psychometric properties. *Schizophr Bull* 2011;37:300-5.
342. Strauss GP, Gold JM. A psychometric comparison of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms and the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Bull* 2016;42:1384-94.
343. Fulford D, Pearson R, Stuart BK et al. Symptom assessment in early psychosis: the use of well-established rating scales in clinical high-risk and recent-onset populations. *Psychiatry Res* 2014;220:1077-83.
344. Tso IF, Taylor SF, Grove TB et al. Factor analysis of the Scale of Prodromal Symptoms: data from the Early Detection and Intervention for the Prevention of Psychosis Program. *Early Interv Psychiatry* 2017;11:14-22.
345. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA school-age forms and profiles. Burlington: University of Vermont Research Center for Children, Youth, and Families, 2001.
346. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA adult forms and profiles. Burlington: University of Vermont, 2003.
347. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
348. Krueger RF, Derringer J, Markon KE et al. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* 2012;42:1879-90.
349. Mark W, Touloupoulou T. Psychometric properties of "Community Assessment of Psychic Experiences": review and meta-analyses. *Schizophr Bull* 2015;42:34-44.
350. Stefanis NC, Hanssen M, Smirmis NK et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med* 2002;32:347-58.
351. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.
352. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *BMJ* 1980;280:66-8.
353. McElroy E, Belsky J, Carragher N et al. Developmental stability of general and specific factors of psychopathology from early childhood to adolescence: dynamic mutualism or p-differentiation? *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:667-75.
354. Olinio TM, Bufferd SJ, Dougherty LR et al. The development of latent dimensions of psychopathology across early childhood: stability of dimensions and moderators of change. *J Abnorm Child Psychol* 2018;46:1373-83.
355. Snyder HR, Young JF, Hankin BL. Strong homotypic continuity in common psychopathology-, internalizing-, and externalizing-specific factors over time in adolescents. *Clin Psychol Sci* 2017;5:98-110.
356. Forbes MK, Tackett JL, Markon KE et al. Beyond comorbidity: toward a dimensional and hierarchical approach to understanding psychopathology across the life span. *Dev Psychopathol* 2016;28:971-86.
357. Preacher KJ, Rucker DD, MacCallum RC et al. Use of the extreme groups approach: a critical reexamination and new recommendations. *Psychol Methods* 2005;10:178-92.
358. Uher R, Rutter M. Basing psychiatric classification on scientific foundation: problems and prospects. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:591-605.
359. Kotov R, Ruggero CJ, Krueger RF et al. The perils of hierarchical exclusion rules: a further word of caution. *Depress Anxiety* 2018;35:903-4.
360. Kraemer HC, Noda A, O'Hara R. Categorical versus dimensional approaches to diagnosis: methodological challenges. *J Psychiatr Res* 2004;38:17-25.
361. Michelini G, Barch DM, Tian Y et al. Delineating and validating higher-order dimensions of psychopathology in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study. *Transl Psychiatry* 2019;9:261.
362. Kotov R, Leong SH, Mojtabai R et al. Boundaries of schizoaffective disorder: revisiting Kraepelin. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1276-86.

DOI:10.1002/wps.20730

La aplicación de la ciencia de la implementación a la salud mental comunitaria

Los trastornos de la salud del comportamiento representan la mayor proporción de la carga mundial de enfermedades, medida en años vividos con discapacidad¹. Esta carga podría reducirse considerablemente si individuos y poblaciones tuvieran acceso a programas y servicios con eficacia establecida -las denominadas prácticas basadas en evidencia (EBP). Se ha definido la ciencia de la implementación como el estudio de “métodos y estrategias para promover la adopción de intervenciones que han resultado eficaces en la práctica habitual, con el objetivo de mejorar la salud de la población”².

La ciencia de la implementación *no* se enfoca en el desarrollo de nuevas intervenciones en salud del comportamiento ni en demostrar su eficacia. Más bien, un ensayo exitoso en ciencia de la implementación enseña cómo incrementar el uso de EBP en un sistema asistencial. La aplicación exitosa de la ciencia de la implementación en la salud mental comunitaria es, por consiguiente, fundamental ante el reto de abordar el impacto devastador de los trastornos de salud del comportamiento en la comunidad global. Aquí describimos el papel de la ciencia de implementación en el futuro de la salud mental comunitaria.

¿Qué necesitan entender los líderes en salud mental comunitaria sobre la ciencia de la implementación? Es importante subrayar que, en contraste con los programas de mejora de la calidad, que abordan un problema específico en un determinado sistema sanitario, la ciencia de la implementación tiene como objetivo generar conocimiento *generalizable* que sea aplicable en diferentes sistemas. Asimismo, la ciencia de la implementación va más allá de la difusión, que está más enfocada en la difusión de la información.

La ciencia de la implementación casi siempre involucra a múltiples interesados, entre ellos, pacientes, profesionales clínicos, supervisores, mandos de organismos y pagadores. La desatención a múltiples niveles de interesados puede hacer que fracase una iniciativa, porque el cambio perdurable suele ser complicado y múltiples factores contribuyen al *status quo*.

La ciencia de la implementación se basa en el uso de teorías, modelos y marcos de referencia³ que guían a: a) la planificación y ejecución de la implementación EBP paso a paso, desde la etapa previa a la implementación hasta la sostenibilidad; b) la identificación de barreras y factores facilitadores para implementar las EBP; y c) la evaluación de la implementación, para saber si los esfuerzos realizados han producido cambios en los niveles de organización, profesionales clínicos o pacientes⁴.

Por último, la ciencia de la implementación proporciona orientación respecto a cómo seleccionar entre una serie de estrategias de implementación⁵ (por ejemplo, auditoría y retroalimentación, alcance educacional, *e-learning* (aprendizaje electrónico), educación interprofesional, supervisión gerencial), con base en su efectividad⁶, y adaptarlos al contexto local.

Hay organizaciones especializadas, llamadas organizaciones intermediarias y de proveedores (IPOs), que respaldan la difusión de las EBP en la salud mental comunitaria. Una organización de proveedores se enfoca en una práctica específica, mientras que una organización intermediaria respalda el desarrollo e implementación de múltiples prácticas mejores, junto con la infraestructura necesaria para su respaldo⁷. Las IPOs cultivan las asociaciones y

vinculan investigadores académicos, desarrolladores de tratamiento, especialistas en implementación, autoridades del sistema de servicio, administradores de agencias de salud del comportamiento, proveedores de servicios, receptores de servicios y otras partes interesadas de la comunidad.

Un ejemplo de una IPO financiada por el gobierno en Estados Unidos es el Centro para Innovaciones de la Práctica (CPI) en el Instituto Psiquiátrico Estatal de Columbia y en el Instituto Psiquiátrico del estado de Nueva York. El CPI está financiado por la Oficina de Salud Mental del Estado de Nueva York para promover el uso generalizado de EBP orientadas a la recuperación de adultos con enfermedades mentales graves, mediante capacitación gradual y apoyo a la implementación para más de 41.000 profesionales clínicos de salud del comportamiento en todo el estado.

Las iniciativas centrales del CPI incluyen tratamiento comunitario asertivo (ACT), apoyo al empleo/educación a través de colocación y apoyo al individuo (IPS), tratamiento de trastornos de salud mental concurrentes con el consumo de sustancias, atención especializada coordinada en caso de primer episodio de psicosis (denominada OnTrackNY), y prevención del suicidio. El trabajo de estas iniciativas del CPI se guía por un modelo de cambio de práctica basado en la ciencia de la implementación que considera el contexto interno (es decir, ajuste de programa-práctica, inversión en liderazgo, cultura organizativa, tiempo y recursos disponibles para la implementación de la práctica) y el contexto externo de la organización, programa o clínica (es decir, política, entorno regulador y financiero del cambio de práctica)^{8,9}.

El CPI reconoce que la formación no es suficiente para modificar las acciones diarias de los profesionales clínicos y lograr una alta calidad de implementación de la deseada EBP. Por consiguiente, ofrece soporte empírico a supervisores, directivos y profesionales clínicos enfocado a sus esfuerzos de implementación. A medida que los profesionales clínicos en una organización se involucran en la formación online, llevamos a cabo una evaluación formativa para planificar el apoyo a la implementación posterior a la capacitación. Las barreras identificadas durante este proceso se asignan a las estrategias correspondientes y son examinados por las partes interesadas clave.

Las estrategias seleccionadas fundamentarán el plan de implementación y determinarán el modo de prestación de apoyo a la implementación. Esto puede incluir seminarios web interactivos, una biblioteca de recursos online con herramientas prácticas (por ejemplo, manuales y listas de verificación de fidelidad), consultas, y colaboraciones didácticas durante las cuales el personal del programa comparte sus éxitos y recibe la consulta de colegas y expertos sobre sus dificultades para la implementación. Estas colaboraciones didácticas a menudo utilizan indicadores de desempeño y autoevaluaciones de fidelidad para ayudar a guiar los programas a través de proyectos de mejora continua de la calidad. Estos datos permiten que los programas identifiquen las dificultades de implementación y trabajen con el personal del CPI para resolver estas dificultades.

La evaluación acumulada de nuestras iniciativas nos ayuda a entender el impacto de las estrategias de implementación, y los resultados a nivel del profesional clínico y del paciente. Por ejemplo, en nuestra iniciativa de IPS, entre un 45% y un 55% de los

individuos que reciben servicios de IPS en el estado de Nueva York son empleados competitivamente cada mes. La comparación es muy favorable con los puntos de referencia nacionales establecidos por los desarrolladores de IPS. En OnTrackNY, en jóvenes con diagnóstico del espectro de la esquizofrenia, la implicación en el trabajo y en la escuela aumenta, del 41% en los tres meses previos al reclutamiento, a un 70% hacia el segundo trimestre del reclutamiento; tasa que en gran parte se sostiene durante el tratamiento.

Este enfoque sistemático de implementación basado en la ciencia se está aplicando actualmente a una nueva iniciativa para aumentar la competencia del profesional clínico en el cuidado acorde a las guías clínicas para adultos y niños con trastorno obsesivo-compulsivo, una enfermedad subtratada identificada como causa importante de discapacidad relacionada con la salud global.

La salud mental comunitaria desempeña un papel decisivo en la consecución global de la reducción de la carga de los trastornos del comportamiento, al favorecer el acceso a programas y servicios de eficacia establecida. Como campo, la ciencia de la implementación proporciona herramientas y conocimiento de gran relevancia para este esfuerzo. Los líderes de la salud mental comunitaria deben entender las condiciones y mecanismos para aplicar localmente estas

herramientas. Las IPO pueden desempeñar un papel en el futuro de la salud mental comunitaria como traductores de los laboratorios de ciencia y naturales para comprender y evaluar si aplicar los productos y herramientas de la ciencia de la implementación puede ayudar a reducir las brechas en la asistencia a la salud del comportamiento.

Lisa B. Dixon, Sapana R. Patel

New York State Psychiatric Institute, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons and New York-Presbyterian, New York, NY, USA

1. Becker AE, Kleinman A. *N Engl J Med* 2013;369:66-73.
2. Eccles MP, Mittman BS. *Implement Sci* 2006;1:1.
3. Nilsen P. *Implement Sci* 2015;10:53.
4. Proctor E, Silmere H, Raghavan R et al. *Adm Policy Ment Health* 2011;38:65-76.
5. Powell BJ, Waltz TJ, Chinman MJ et al. *Implement Sci* 2015;10:21.
6. Cochrane Effective Practice and Organization of Care. Priority reviews: implementation strategies. <https://epoc.cochrane.org>
7. Franks RP, Bory CT. *New Dir Child Adolesc Dev* 2015;149:41-56.
8. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE et al. *Implement Sci* 2009;4:50.
9. Covell NH, Margolies PJ, Myers RW et al. *Psychiatr Serv* 2014;65:713-5.

DOI:10.1002/wps.20731

(Dixon LB, Patel SR. *The application of implementation science to community mental health. World Psychiatry* 2020;19:173-174)

Salud mental en la escuela: un componente necesario en las políticas y planes de salud mental juvenil

Aproximadamente un 70% de los casos de trastornos mentales tienen su inicio antes de los 25 años de edad. Por consiguiente, las intervenciones eficaces en salud mental deberían aplicarse en personas de corta edad para lograr beneficios de por vida. A nivel mundial, la mayoría de jóvenes pasan gran parte del día en las escuelas, y es más fácil llegar hasta ellos allí que a través de cualquier otra intervención de salud pública o clínica. En consecuencia, el abordaje eficaz de la salud mental y la aparición temprana de los trastornos mentales en las escuelas debe ser un componente esencial de la política de salud mental enfocada en los jóvenes.

La percepción de que la salud mental en la escuela es un aspecto importante de la promoción, intervención temprana y tratamiento no es algo nuevo. El informe de la Organización Mundial de la Salud de 1994¹ fue una incursión temprana en este territorio, y en los últimos años hemos visto muchas actividades de salud mental en escuelas de todo el mundo². Se acaba de publicar un conjunto importante de investigaciones, que nos permite considerar de manera crítica qué componentes de las intervenciones de salud mental en la escuela son esenciales y pueden aplicarse de manera sistemática y sobria con éxito. Estos son: alfabetización en salud mental para estudiantes y educadores; capacitación para maestros en activo y antes del inicio del servicio; y provisión de atención integrada de salud mental en la escuela para los jóvenes que la necesiten.

El alfabetización en salud mental se ha definido como el conocimiento y las competencias que abarcan cuatro dominios diferentes pero entrelazados: comprender cómo obtener y mantener una buena salud mental; comprender los trastornos mentales y sus tratamientos; disminuir el estigma; mejorar la eficacia en la búsqueda de ayuda (saber cuándo y dónde buscar ayuda, y aprender habilidades para aplicar en la interacción de búsqueda de ayuda)³.

Se ha considerado que la alfabetización en salud mental es el fundamento de la promoción, prevención, identificación temprana e intervención y atención continua de la salud mental³. En el entorno escolar, es esencial que las intervenciones de alfabetización en salud

mental se basen en la evidencia, sean apropiadas para el desarrollo, estén integradas en el plan de estudios, se apliquen por maestros debidamente capacitados, y sean sobrias y de fácil acceso.

Aunque a un nivel mundial se han promovido algunos enfoques diferentes, las escuelas y otras instituciones educativas en muchos países han estado aplicando dos recursos de alfabetización en salud mental basados en la evidencia y de libre acceso: la Guía del Plan de Estudios de Secundaria de Salud Mental⁴ (*Mental Health & High School Curriculum Guide*) para estudiantes de 12 a 18 años, y el recurso de Transición⁵ (*Transitions resource*) para estudiantes universitarios de primer año.

La Guía presenta módulos basados en el aula que se integran fácilmente en el plan de estudios escolar, y se ha adaptado y estudiado ampliamente utilizando diseños de investigación rigurosos en diversos países, demostrando resultados similares en la mejora significativa, sustancial y sostenible de todos los aspectos de la alfabetización en salud mental para jóvenes⁴⁻⁶.

El recurso de Transición combina la salud mental en un recurso de habilidades para la vida que ayuda a los estudiantes de primer año de universidad en la transición a entornos postsecundarios. Es de acceso gratuito, aborda la salud mental de manera desestigmatizante, con evidencia que respalda su aplicación internacional⁵.

En la actualidad, hay una brecha sustancial en el abordaje de la alfabetización en salud mental a nivel de escuela primaria, que pone de relieve la necesidad apremiante de recursos relevantes en esta cohorte de edad.

Es esencial que, además de aplicar la mejor evidencia disponible, basada en los recursos del plan de estudios de alfabetización en salud mental, los maestros estén bien capacitados para comprender los aspectos pertinentes de la salud mental del estudiante. Los maestros por lo general no reciben formación sustancial en este dominio durante sus estudios universitarios de docentes, ni reciben desarrollo profesional sustantivo cuando están en activo, pese a sus inquietudes sobre la necesidad de mejorar la salud mental del estudiante⁷.

Es fundamental que en la formación del maestro no solo se exploren a fondo todos los aspectos de la alfabetización en salud mental, sino que también se proporcionen estrategias prácticas en el aula, y se centren además en la identificación temprana de trastornos mentales y cómo vincular a los estudiantes necesitados con los servicios apropiados dentro y fuera de la comunidad escolar. Además, la formación del docente debería tener en cuenta orientarlos para que aprendan cómo cuidar su propia salud mental.

Reconociendo la falta de progreso en este campo hasta la fecha, educadores canadienses han comenzado a abordar esta cuestión. Por ejemplo, basándose en la participación de más de 30 facultades de educación en Canadá, se ha creado una plataforma de aprendizaje online accesible en forma gratuita que puede aplicarse tanto en la formación de docentes de pregrado o posgrado como en el desarrollo profesional de autoaprendizaje (www.teachmentalhealth.org). Actualmente se está utilizando en muchas facultades de educación en Canadá y a nivel mundial por las partes interesadas. Se está llevando a cabo una sólida investigación para evaluar la eficacia de esta intervención, pero aún no se ha publicado.

Por último, los centros de salud basados en la escuela, que comprenden servicios completos de salud/personales integrados en las escuelas, pueden ser la estrategia más apropiada para abordar las necesidades de atención de salud mental del estudiante, al mismo tiempo que respaldan sus otras necesidades de asistencia médica y requisitos de servicios sociales.

Algunas de sus ventajas son que: a) proporcionan la máxima facilidad de acceso al mayor número de jóvenes; b) están diseñados para ser fácilmente utilizables por los jóvenes; c) proporcionan una gama completa de intervenciones de salud/salud mental (desde promoción hasta prevención y tratamiento); d) pueden vincularse perfectamente con los médicos de atención primaria; e) son relativamente económicas de establecer (es decir, requieren costos limitados de nueva infraestructura); f) proporcionan un sitio fácilmente accesible para servicios adicionales de salud humana; g) pueden mejorarse añadiendo recursos humanos como profesionales clínicos en salud mental; y h) tienen una base de evidencia razonable de resultados positivos, que incluyen resultados académicos, de salud y sociales, mejores y más equitativos⁸.

Cuando se implementan de forma apropiada, estos centros pueden proporcionar tanto la integración de servicios locales, como la integración horizontal en la atención primaria de salud y servicios sociales. Sin embargo, el control puede ser un reto (quién “es el propietario” y quién financia). Es probable que no estén “registrados” y, por lo tanto, no sean adecuados para recaudar fondos de fuentes no gubernamentales.

Aunque bien establecidos en algunos países desarrollados, no son bien conocidos en otros países; y los centros de servicios completos pueden no ser económicamente viables en escuelas muy pequeñas.

Considerados en conjunto, estos tres componentes mencionados constituyen los elementos centrales esenciales de la salud mental escolar y cuentan con un conjunto razonable de investigaciones que demuestra su impacto positivo. Se pueden integrar en la infraestructura educativa y sanitaria existente, y están preparados para implementarse gradualmente en contextos de bajos y altos ingresos⁹.

A un nivel global, los gobiernos deberían considerar la aplicación de estas intervenciones escolares de salud mental en sus políticas, planes y programas de salud mental para jóvenes.

Stanley Kutcher, Yifeng Wei

Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada

1. Hendren R, Birell WJ, Orley J. Mental health programmes in schools. Geneva: World Health Organization, 1994.
2. Kutcher S, Wei Y, Weist M. School mental health: global challenges and opportunities. Cambridge: Cambridge University Press, 2015.
3. Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Can J Psychiatry 2016;61:154-8.
4. Milin R, Kutcher S, Lewis S et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2016;55:383-91.
5. Kutcher S, Wei Y, Morgan C. Health Educ J 2016;75:689-97.
6. Ravindran A, Herrera A, da Silva TL et al. Glob Ment Health 2018;5:e4.
7. Froese-Germain B, Riel R. Understanding teachers' perspectives on student mental health. Ottawa: Canadian Teachers' Federation, 2012.
8. Knopf JA, Finnie RKC, Peng Y et al. Am J Prev Med 2016;51:114-26.
9. Kutcher S, Perkins K, Gilberds H et al. Front Psychiatry 2019;10:542.

DOI:10.1002/wps.20732

(Kutcher S, Wei Y. School mental health: a necessary component of youth mental health policy and plans. World Psychiatry 2020;19:174-175)

Psiquiatría intergeneracional: una nueva mirada a una poderosa perspectiva

La psiquiatría intergeneracional se enfoca a fenotipos relacionados con un trastorno en una generación tras la manifestación de un trastorno psiquiátrico, o la exposición a la adversidad, en la anterior.

El intenso interés en las familias tiene un largo historial en psiquiatría. Argumentamos que los nuevos conceptos, herramientas y hallazgos de investigación que confluyen en torno al campo de la psiquiatría intergeneracional tienen el potencial de hacer que el enfoque en el riesgo familiar sea aún más relevante para comprender las raíces de los trastornos mentales y, lo más importante, cómo, cuándo y con quién intervenir.

La psiquiatría intergeneracional integra tres líneas de investigación. La primera, *los estudios de alto riesgo familiar*, examina el riesgo de trastorno mental en su trayectoria en las familias^{1,2}. Al estudiar a los individuos en riesgo en virtud de sus antecedentes familiares, este enfoque ayuda a aislar las vías por las cuales el trastorno mental se transmite en las familias, así como los endofenotipos que anteceden al inicio del trastorno, como, por

ejemplo, el adelgazamiento cortical y la alteración de la conectividad neuronal³.

El segundo, *los efectos intergeneracionales del trauma*, considera los efectos de la exposición parental al trauma sobre los resultados psiquiátricos en la siguiente generación. Estos estudios, por ejemplo, han comenzado a identificar variaciones en la regulación del estrés en niños de supervivientes del holocausto, así como en veteranos de guerra, independientemente de la exposición directa de los niños a factores estresantes importantes de la vida⁴.

Por último, *los estudios de programación fetal* han demostrado que “el útero puede ser tan importante como el hogar” en poner a un niño en riesgo de resultados neuroconductuales comprometidos tras exposiciones prenatales al estrés o ansiedad/depresión. Este trabajo establece el primer entorno de un individuo como el entorno *in utero*.

Mientras que el primer enfoque enfatiza la psicopatología parental como el componente principal de los procesos intergeneracionales, el segundo resalta el trauma parental y, principalmente,

el trauma que ocurre durante la edad adulta de los padres antes de concebir los hijos. Por último, el tercero enfatiza la gestación como el periodo de tiempo durante el cual puede haber influencias familiares no genéticas en los resultados del niño. Planteamos la conveniencia de integrar estos paradigmas para abarcar la naturaleza del riesgo durante el curso de la vida y la exposición que emana de los padres (y abuelos) para impactar al niño.

Nuestra comprensión actual de los mecanismos de transmisión intergeneracional todavía está en sus primeras etapas. Los estudios de alto riesgo familiar se han destacado en la identificación de la transmisión de padres a hijos y los correlatos del riesgo psiquiátrico. Han arrojado luz sobre ciertos procesos mecanicistas mediante los cuales los trastornos son transmitidos de una generación a la siguiente, sugiriendo, por ejemplo, endofenotipos neuronales de riesgo y resiliencia.

Estudios enfocados en los efectos intergeneracionales del trauma han esclarecido otros aspectos mecanicistas. Estos incluyen efectos epigenéticos de línea germinal del trauma previo a la concepción, tanto materno como paterno. Sin embargo, la mayor parte de estos aspectos clínicos aún no se han demostrado en humanos⁵.

Por último, los estudios de programación fetal se han centrado principalmente en experiencias gestacionales versus aquellas de la vida de una madre (o la de su madre) que podrían influir en su ovocito y/o su salud durante los años fértiles.

Con base en estos paradigmas fundamentales, la psiquiatría intergeneracional puede aplicar una lente de investigación más amplia en lo que respecta a las fuentes (maternas y paternas), tipos y momento de las exposiciones. Considera, como exposiciones relevantes para la siguiente generación, la psicopatología y el trauma parentales, así como las experiencias de adversidad psicosocial (por ejemplo, hambruna/inanición, aislamiento social, discriminación, pobreza); y amplía el marco temporal de estas exposiciones, al considerar las experiencias de los padres durante la edad adulta, así como las de su infancia, o incluso anteriores.

Las hipótesis centrales de la psiquiatría intergeneracional ya están maduras para ponerlas a prueba. En primer lugar, los avances en las evaluaciones neuroconductuales fetales y perinatales han convergido con nuestra capacidad para detectar alteraciones en los circuitos cerebrales en los primeros días tras el nacimiento o incluso antes, *in utero* (por ejemplo, imágenes del cerebro fetal). En segundo lugar, el progreso constante en psiquiatría molecular, con avances en técnicas genéticas⁶, epigenéticas y otras técnicas moleculares, proporciona oportunidades incomparables para identificar variaciones en las vías reguladoras de genes y cuantificar efectos hereditarios en los fenotipos psiquiátricos (por ejemplo, puntajes de riesgo poligénico). En tercer lugar, la ciencia de los datos ofrece los métodos para aprovechar el gran número de variables necesarias para evaluar interacciones complejas (por ejemplo, ambiente x gen x epigenoma x desarrollo) inherentes a los procesos intergeneracionales. Al aprovechar estas herramientas de investigación, la psiquiatría intergeneracional generará modelos predictivos de comportamiento a través de generaciones con una capacidad explicativa mayor y más temprana que las que tenemos actualmente.

Por fructífera que sea esta línea de investigación, las cohortes humanas intergeneracionales en psiquiatría son poco comunes. Los ejemplos que existen todavía carecen de la profundidad de información fenotípica y biológica necesaria. Una solución es realizar evaluaciones intergeneracionales de grandes iniciativas existentes –por ejemplo, el Estudio Longitudinal de Padres e Hijos (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC, G2 Cohort*)⁷– al que podrían unirse otros –por ejemplo, el de Influencia Ambiental en los Resultados de Salud Infantil (*Environmental Influence on Child Health Outcomes, ECHO*) y el Programa de Investigación

All of Us, de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.; y el Biobank del Reino Unido; y los Registros Escandinavos.

La inversión dará sus frutos. El conocimiento sobre los determinantes familiares que determinan los trastornos mentales más allá de los genes de riesgo compartidos o el entorno actual compartido expandiría la medicina personalizada para incluir el curso de la vida de la familia y los intentos acumulados del individuo para adaptarse al mismo.

La psiquiatría intergeneracional identificará nuevos objetivos de prevención. Sabemos, por ejemplo, que si tratamos con éxito a madres deprimidas, sus hijos sintomáticos mejoran, aun cuando nunca hayamos tratado directamente a su descendencia². ¿Incrementaríamos nuestro impacto, evitando potencialmente la aparición de síntomas en el niño, si las madres fueran tratadas durante el embarazo (por ejemplo, ClinicalTrials.gov NCT03011801, NCT03283254), o mucho antes de la concepción? ¿Cuánto ganamos tratando a los padres o enfocándonos a aquellos expuestos a adversidades? En este enfoque del curso de la vida, las intervenciones pueden estadificarse en el momento óptimo del desarrollo.

La observación de la naturaleza familiar de los trastornos mentales ha sido objeto de interés de la psiquiatría desde sus primeros días, desde Freud hasta las cuatrillizas Genain⁸. Planteamos que las líneas de investigación establecidas (estudios de alto riesgo familiar, trauma intergeneracional, modelo de programación fetal), promovidas por la aplicación de nuevas tecnologías (evaluaciones y estudios por imágenes fetales/perinatales, psiquiatría molecular y avances en ciencia de datos) pueden aportar nueva información con un impacto espectacular en la prevención.

Esta nueva perspectiva significa expandir nuestra óptica alejándola de un enfoque en el contexto individual e inmediato para contemplar los miembros de la familia a lo largo del curso de sus vidas. En última instancia, puede incluso redefinir potencialmente la enfermedad mental –un descriptor de un individuo en tiempo estático versus la manifestación de adaptaciones acumuladas relacionadas con las influencias del desarrollo durante al menos una generación.

La psiquiatría intergeneracional está preparada para brindar información sin precedentes sobre cómo la disfunción psiquiátrica puede transmitirse de una generación a la siguiente, aumentando nuestras oportunidades y opciones sobre cómo intervenir.

Cristiane S. Duarte¹, Catherine Monk^{1,2}, Myrna M. Weissman^{1,3}, Jonathan Posner¹

¹Department of Psychiatry, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center - New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ³Mailman School of Public Health, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

Este estudio fue financiado parcialmente con becas de US National Institutes of Health (UG3/UH3 1UG/UH3OD023328; 1R01HD088105-01A1; UG3OD23316; 2-R01-MH36197 y R01 MH119510 MH036197).

1. Netsi E, Pearson RM, Murray L et al. *JAMA Psychiatry* 2018;75:247-53.
2. Weissman MM. *JAMA Psychiatry* 2016;73:197-8.
3. Hao X, Talati A, Shankman SA et al. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:619-25.
4. Yehuda R, Lehrner A. *World Psychiatry* 2018;17:243-57.
5. Klengel T, Dias BG, Ressler KJ. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:219-31.
6. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM et al. *Am J Psychiatry* 2017;175:15-27.
7. Lawlor D, Lewcock M, Rena-Jones L et al. *Wellcome Open Res* 2019;4:36.
8. Mirsky AF, DeLisi LE, Buchsbaum MS et al. *Psychiatry Res* 1984;13:77-93.

DOI:10.1002/wps.20733

(Duarte CS, Monk C, Weissman MM, Posner J. *Intergenerational psychiatry: a new look at a powerful perspective. World Psychiatry* 2020;19:175-176)

Enfoques experimentales para la desconexión social en la comunidad: ¿podemos aprender de la investigación de la esquizofrenia?

Vivimos en una época socialmente desconectada. Una encuesta en 26 países europeos (Encuesta de la Unión Europea sobre Ingresos y Condiciones de Vida), señaló que 7% de los entrevistados *nunca* se reunía con amigos ni familiares, ni siquiera una vez al año. El mismo porcentaje (7%) afirmó que no podían pedir ayuda a ningún familiar, amigo o vecino (ec.europa.eu/eurostat).

Estos datos reflejan formas extremas de desconexión social, que pueden definirse como una falta objetiva de relaciones sociales y familiares, y de participación mínima en actividades de la comunidad. La tendencia a la desconexión se extiende a nivel global, como en Japón, donde un gran número de jóvenes, típicamente hombres, se aíslan durante años en sus domicilios, fenómeno sociocultural conocido como hikikomori. Esta tendencia también incluye EE.UU. El anterior Surgeon General, V. Murthy, declaró que la máxima patología en ese país no era el cáncer o la cardiopatía, sino el aislamiento social.

¿Tiene importancia que las personas estén socialmente aisladas? Tal vez cualquier persona que desee estar sola debería tener ese derecho. Sin embargo, los problemas empiezan cuando consideramos las implicaciones para la salud pública. Queda sumamente claro que la desconexión social no es buena para la salud: conduce a mortalidad precoz. En diferentes estudios, el cociente de riesgo de mortalidad temprana por desconexión social es de cerca de 1,5, aproximadamente la misma tasa de tabaquismo y pobreza, y superior a la tasa de obesidad^{1,2}. En términos crudos, si eres sexagenario, tus probabilidades de seguir vivo en 7 años son un 50% mayor si tienes conexiones sociales que si no las tienes.

Es importante señalar las diferencias entre el aislamiento social objetivo (es decir, desconexión social) y los sentimientos subjetivos de aislamiento (es decir, soledad). Sabemos que tanto la desconexión social como la soledad conducen más o menos a las mismas tasas de mortalidad temprana, pero sus efectos raras veces se examinan de forma conjunta en el mismo estudio. Asimismo, las correlaciones entre ambas son sorprendentemente bajas, alrededor de $r=0,25$ ³. Esto significa que estar desconectado y sentirse solo son dos cosas muy diferentes, y ninguna de ellas son buenas para la salud.

¿Por qué los lectores de esta revista deberían preocuparse por la desconexión social en la población general? Los sistemas diagnósticos psiquiátricos tienen muy poco que decir sobre este fenómeno. La disfunción social en general, que incluye desconexión social, claramente se presenta en trastornos psiquiátricos; por ejemplo, es una manifestación de la esquizofrenia y es un componente central de los trastornos evasivos y esquizoides de la personalidad. También se hicieron intentos infructuosos por incluir hikikomori como síndrome diagnosticable relacionado con la cultura en las revisiones de DSM y CIE. Sin embargo, la desconexión social en sí no es un trastorno clínico.

Tal vez una pregunta más relevante para los investigadores clínicos es si un enfoque experimental puede esclarecer por qué las personas se desconectan en primer lugar. Nuestro conocimiento sobre los factores que determinan la desconexión social en la esquizofrenia proporciona una hoja de ruta de lo que debe considerarse en la población general. Este trabajo se ha basado en los

avances de la neurociencia a nivel social y afectivo y, al contrario que los datos de extensas encuestas y registros sanitarios, requiere un enfoque de fenotipado profundo con entrevistas y evaluaciones en persona.

La primera dificultad de un abordaje experimental de la desconexión social en la comunidad es reclutar una muestra adecuada. En un estudio en curso, descubrimos que poner anuncios en internet solicitando personas que tuviesen pocos amigos y poco contacto con la familia genera una muestra intensamente sesgada hacia la desconexión social⁴. En general, son individuos de alrededor de 40 años, con mayor porcentaje de hombres, y la mayoría trabajan a tiempo completo o parcial. Basándose en entrevistas extensas, muy pocos de los entrevistados tienen antecedente de enfermedad psicótica o están en el espectro autista.

El estudio de la desconexión social en la esquizofrenia puede orientarnos en relación a qué tipos de factores determinantes evaluar. Los déficits de procesamiento social en la esquizofrenia pueden dividirse en términos generales en *capacidad* versus *motivación*. Con mayor frecuencia, los problemas en la esquizofrenia afectan a la capacidad de procesamiento social (es decir, cognición social). Estos incluyen, entre otros, la capacidad de cada uno para percibir señales sociales de rostros o gestos, inferir lo que otros están pensando, leer con precisión los cambios momentáneos en el ánimo de otros y regular las emociones. Las personas con esquizofrenia tienen alteración en la mayoría, pero no en todas, de estas áreas de capacidad⁵. En contraste con la capacidad social está la motivación social, o el grado en que alguien quiere interactuar con los demás, que se asocia a estructuras y redes neuronales diferentes de las relacionadas con la capacidad de procesamiento social⁶. La motivación social se ha evaluado históricamente en la esquizofrenia como parte de la anhedonia social o asocialidad (por ejemplo, en escalas de síntomas negativos). Sabemos a partir de extensas investigaciones que tanto la capacidad de procesamiento social como la motivación social están vinculadas al funcionamiento social en la esquizofrenia⁷.

De ahí que la primera ramificación importante del estudio experimental de la desconexión social en la comunidad general debería ser entre capacidad de procesamiento social y motivación social. Adicionalmente, cada una de estas grandes ramas puede dividirse significativamente en ramas más pequeñas. La capacidad de procesamiento social puede dividirse en procesos de bajo nivel (por ejemplo, percepción de señales sociales), procesos de nivel superior (por ejemplo, mentalización), y procesos integrativos (por ejemplo, empatía). De modo similar, la motivación social puede dividirse en dos procesos: motivación para el abordaje social (deseo de estar con otras personas) y motivación para la evitación social (deseo de alejarse de otras personas). Una vez que sepamos cuáles de estos procesos contribuyen a la desconexión social, tendremos un sentido mucho más claro con respecto a los constructos relevantes, procesos neuronales e intervenciones asociadas a los procesos responsables^{8,9}.

Con base en los análisis preliminares de capacidad y motivación en nuestra muestra comunitaria enriquecida con respecto a la desconexión social ($n=140$), no encontramos asociación entre el nivel de desconexión y cualquiera de los parámetros de capacidades. Los

individuos al parecer son muy comparables en su capacidad para procesar señales sociales y hacer inferencias sociales, independientemente de su nivel de desconexión. De igual modo, la motivación para la evitación social no está relacionada con la desconexión. Por el contrario, la motivación para el abordaje social está fuertemente relacionada con el nivel de conexión, incluso después de controlar el grado de soledad. En otras palabras, la desconexión social en la comunidad parece estar relacionada con una indiferencia social (es decir, escasa motivación para el abordaje), pero no con la capacidad de procesamiento social, o con el malestar social (es decir, alta motivación para la evitación).

En muchos sentidos, el estudio experimental de la desconexión social en la comunidad en general no es concluyente. La mayoría de la neurociencia social y afectiva se ha dedicado a unas pocas categorías amplias: modelos animales preclínicos, procesamiento social normal en individuos sanos, o el estudio de trastornos clínicos específicos, como autismo y esquizofrenia. La desconexión social no encaja en ninguno de estos. Es una entidad frecuente, desadaptativa y poco saludable que se observa en todo el mundo, y que no está vinculada con ningún trastorno mental diagnosticable específico. La investigación sobre la esquizofrenia proporciona una forma de principios para abordar estudios

experimentales sobre la desconexión social en la comunidad en general.

Michael F. Green, Junghee Lee, Jonathan K. Wynn

Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, Los Angeles, CA, USA; Department of Veterans Affairs, Desert Pacific Mental Illness Research, Education and Clinical Center, Los Angeles, CA, USA; Veterans Affairs Program on Enhancing Community Integration for Homeless Veterans, Los Angeles, CA, USA

1. Pantell M, Rehkopf D, Jutte D et al. *Am J Public Health* 2013;103:2056-62.
2. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M et al. *Perspect Psychol Sci* 2015;10:227-37.
3. Cornwell EY, Waite LJ. *J Health Soc Behav* 2009;50:31-48.
4. Green MF, Horan WP, Lee J et al. *Schizophr Bull* 2018;44:242-9.
5. Green MF, Horan WP, Lee J. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:620-31.
6. Lee J, Jimenez AM, Reavis EA et al. *Schizophr Bull* 2019;45:620-8.
7. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
8. Horan WP, Green MF. *Schizophr Res* 2019;203:3-11.
9. Lee J, Green MF. *Trends Neurosci* 2016;39:587-96.

DOI:10.1002/wps.20734

(Green MF, Lee J, Wynn JK. Experimental approaches to social disconnection in the general community: can we learn from schizophrenia research?. World Psychiatry 2020;19:177-178)

Evaluación de los impactos de la legalización del uso recreativo del cannabis en la salud pública: la experiencia de Estados Unidos

Wayne Hall^{1,2}, Michael Lynskey²

¹University of Queensland Centre for Youth Substance Abuse Research, Brisbane, Australia; ²National Addiction Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

La venta de cannabis para uso recreativo por adultos se ha legalizado en nueve estados de EE.UU. desde 2012, y a nivel nacional en Uruguay en 2013 y en Canadá en 2018. Revisamos la investigación de EEUU sobre los efectos de la legalización en el consumo de cannabis entre adultos y adolescentes, y los daños relacionados con el cannabis; el impacto de la legalización del uso recreativo por adultos sobre el precio, disponibilidad, potencia y consumo de cannabis; y las políticas regulatorias que pueden aumentar o limitar los efectos adversos de la legalización. La legalización del consumo recreativo de cannabis en Estados Unidos ha disminuido sustancialmente su precio, ha aumentado su potencia y ha facilitado su disponibilidad para los usuarios adultos. Parece haber aumentado la frecuencia de uso del cannabis entre adultos, pero no tanto entre jóvenes. También se han incrementado las consultas en los servicios de urgencias y las hospitalizaciones por algunos daños relacionados con el cannabis. Los efectos relativamente moderados del consumo de cannabis hasta la fecha probablemente reflejan restricciones en el número y ubicaciones de los puntos de venta minoristas de cannabis y las limitaciones sobre comercialización establecidas por una prohibición federal continuada de cannabis. En evaluaciones futuras de la legalización se debería dar seguimiento a: los volúmenes de venta de cannabis, precios y contenido de tetrahidrocannabinol; prevalencia y frecuencia del consumo de cannabis entre adolescentes y adultos en las familias y encuestas en escuelas secundarias; muertes por accidentes automovilísticos y lesiones que involucran a conductores con problemas de cannabis; visitas a los servicios de urgencias relacionadas con cannabis; demanda de tratamiento debidos a trastornos por consumo de cannabis; y la prevalencia del consumo regular de cannabis entre jóvenes vulnerables en los servicios de salud mental, escuelas y en el sistema de justicia penal. Los gobiernos que proponen legalizar y regular el consumo de cannabis deben financiar investigaciones para vigilar los impactos de estos cambios en las políticas sobre la salud pública, y aprovechar esta investigación para desarrollar formas de regular el consumo de cannabis de manera que se minimicen los efectos adversos sobre la salud pública.

Palabras clave: Cannabis, legalización, uso recreativo, impactos en la salud pública, potencia del cannabis, daños relacionados con el cannabis, consultas en servicios de urgencias, jóvenes vulnerables.

(Hall W, Lynskey M. Assessing the public health impacts of legalizing recreational cannabis use: the US experience. *World Psychiatry* 2020;19:179–186)

El cannabis es la droga ilegal más ampliamente utilizada a nivel mundial bajo control internacional. En 2017 se estimó que la consumían 188 millones de adultos (intervalo: 164-219 millones) en todo el mundo o el 3,8% de la población adulta global¹. El consumo de cannabis es más frecuente en Norteamérica y en países de Europa y Oceanía con altos ingresos². Su consumo ha aumentado en algunos países de bajos y medianos ingresos, pero sigue siendo baja en Asia¹.

La inclusión del cannabis en los mismos programas de los tratados internacionales de control de drogas, como heroína, cocaína y anfetaminas, ha planteado controversia y se han realizado campañas públicas para legalizar su uso desde finales de la década de los sesenta³. La vía para la legalización del consumo por adultos en Estados Unidos comenzó con referéndums iniciados por ciudadanos que legalizaron el uso medicinal del cannabis, inicialmente para enfermedades graves como el cáncer, pero progresivamente bajo regulaciones liberales que permitieron el suministro de cannabis por “dispensarios” comerciales minoristas de cannabis. Estos cambios ayudaron a reducir la oposición pública a la legaliza-

ción del uso de cannabis por adultos, que se logró por primera vez tras la aprobación de referéndums en dos estados con algunas de las leyes más liberales sobre cannabis medicinal: los estados de Colorado y Washington en 2012⁴.

Las combinaciones de argumentos atrajeron el apoyo público para la legalización del cannabis recreativo en Estados Unidos, como indicaron los referéndums iniciados por ciudadanos⁵. El primero es que el consumo de cannabis es común en adultos jóvenes y produce menos daño que alcohol, tabaco y opioides^{6,7}. El segundo es que tratar el consumo de cannabis como un delito causa más daño que el propio consumo de cannabis, porque algunos usuarios son detenidos y quedan registrados con antecedentes penales. El tercero es que estas leyes penales afectan desproporcionadamente a consumidores de cannabis en poblaciones minoritarias, como afroamericanos y latinos. El cuarto es que la legalización del consumo por el adulto es una mejor política social que la criminalización debido a que: a) elimina el mercado ilícito; b) permite que el consumo de cannabis esté regulado para minimizar el acceso de adolescentes y proteger a los consumidores adultos

de cannabis, por ejemplo, controlando el contenido de tetrahidrocannabinol (THC) y reduciendo los niveles de contaminantes –como hongos, metales pesados y pesticidas– que se encuentran en el cannabis producido de manera ilegal; c) reduce los costos de vigilar la prohibición del consumo de cannabis (liberando recursos policíacos para abordar delitos más graves); y d) permite a los gobiernos aumentar los ingresos al establecer impuestos sobre la venta de productos de cannabis⁵.

En principio, el consumo de cannabis por adultos podría legalizarse de varias formas diferentes⁸. A los individuos se les podría permitir cultivar cannabis para consumo propio y para obsequiarlo a otros. Se les podría permitir formar clubes de productores de cannabis que cultiven cannabis únicamente para consumo por sus miembros. El gobierno podría crear un monopolio de la producción y venta de cannabis a fin de minimizar la promoción del consumo de cannabis, como se ha hecho en algunos estados de EE.UU. y provincias canadienses con el alcohol. El gobierno podría emitir licencias a cooperativas sin ánimo de lucro o cooperativas de beneficencia que produzcan y vendan cannabis sin obtener beneficios.

Finalmente, los gobiernos podrían permitir la comercialización de la producción y venta de cannabis siguiendo un modelo con fines de lucro como el utilizado para el alcohol⁸.

Desde el 2012, once estados de EE.UU. y los países de Canadá y Uruguay han aprobado una legislación que ha legalizado que adultos produzcan, procesen y consuman cannabis. Nueve estados de EE.UU., Uruguay y Canadá también permiten actualmente la venta minorista legal de cannabis. En Washington DC y Vermont, es legal que los adultos cultiven cannabis para consumo personal y para obsequiar a sus amigos, pero sigue siendo ilegal la venta⁸⁻¹⁰.

La creación de un mercado legal de cannabis es más radical que los cambios de política durante la década de 1970, que eliminaron las sanciones penales o el encarcelamiento por consumo y posesión personal, pero dejó el suministro de cannabis al mercado ilegal. La legalización autoriza el establecimiento de una industria legal de cannabis que tiene interés en promover el consumo de cannabis y, a diferencia de las políticas que legalizan el uso medicinal de cannabis, permite a los adultos usar cannabis para cualquier propósito.

La mayoría de los estados de EE.UU. que han legalizado las ventas minoristas de cannabis han seguido el ejemplo de Colorado y del estado de Washington¹ al utilizar la misma estrategia regulatoria que para el alcohol; es decir, ofreciendo licencias a compañías para producir y vender cannabis con fines de lucro^{11,12}. Los estados difieren en si licencian por separado a los productores, procesadores, proveedores y vendedores minoristas, o si permiten a los licenciatarios realizar todas estas funciones (“integración vertical”)^{13,14}.

Todos los estados han establecido la misma edad mínima para la compra legal de cannabis que para el alcohol, es decir, 21 años. Muchos han limitado la cantidad de cannabis que un adulto puede llevar legalmente a 28,5 g^{15,16}. En la mayoría de los estados, los productos de cannabis están sujetos a impuestos sobre su precio de venta¹⁷, pero las tasas impositivas varían entre los estados¹. Conducir bajo el influjo de la droga es un delito en todos los estados que han legalizado el cannabis (y en muchos estados de EE.UU. que no lo han hecho), pero los estados difieren en cómo han aplicado esta ley¹³.

En 2013, Uruguay se convirtió en el primer país en legalizar el consumo de cannabis en adultos. Lo hizo permitiendo que los adultos consumieran cannabis si se registraban ante el estado y utilizaban una de las

tres formas de obtener cannabis¹⁸: podían cultivar su propio cannabis, unirse a un club de productores de cannabis que produciría suficiente cantidad para sus miembros, o comprar cannabis (producido bajo licencia del gobierno) en farmacias^{19,20}. La política se introdujo por fases. En la primera, a los consumidores registrados de cannabis se les permitía cultivar su propio cannabis. En la segunda, se autorizaron licencias a los clubes de productores de cannabis. En la tercera, a un pequeño número de farmacias se les facilitó licencia para suministrar cannabis a usuarios registrados¹.

El modelo uruguayo todavía está en sus etapas iniciales de implementación. Así que es difícil evaluar si ha alcanzado sus objetivos. Algunos han planteado que el modelo es demasiado restrictivo para minar el mercado ilícito de cannabis^{20,21}. Hasta ahora, solo se han registrado 6.965 personas que cultivan su propio cannabis y hay 115 clubes de cannabis con 3.406 miembros registrados. Solo 16 farmacias (de un total de 1.200) suministran cannabis, y 34.696 personas¹ se han registrado para adquirir cannabis en las farmacias²². El total de 45.067 usuarios de cannabis registrados representa poco menos de la mitad del número estimado de usuarios de cannabis en Uruguay. Hasta ahora desconocemos qué proporción de usuarios de cannabis registrados y no registrados siguen comprando cannabis en el mercado ilegal.

En octubre de 2018, Canadá se convirtió en el segundo país en legalizar la venta de cannabis a adultos^{23,24}. Los objetivos de la legalización fueron eliminar el mercado ilegal de cannabis y regular la producción y venta de cannabis para proteger la salud pública y minimizar la captación de jóvenes²⁵. El gobierno federal otorga licencias y regula a los productores de cannabis; no se permite la publicidad de cannabis; y los productos de cannabis deben venderse en envases simples con advertencias sanitarias. La edad mínima para la compra legal es 18 (a menos que el gobierno de alguna provincia establezca una edad superior) y es delito conducir bajo la influencia del cannabis.

Los gobiernos provinciales de Canadá regulan la venta mayorista y minorista de cannabis de la misma forma que regulan el alcohol²⁶. Las provincias con monopolio para la venta minorista de alcohol pueden utilizar la misma estrategia regulatoria para el cannabis, y se permiten las ventas minoristas de cannabis en provincias que otorgan licencia con fines de lucro a los distribuidores minoristas de alcohol. El gobierno federal canadiense recauda impuestos sobre el

cannabis y comparte estos ingresos con los gobiernos provinciales. La venta de productos de cannabis comestibles y extractos de cannabis comenzó en octubre de 2019, con impuestos basados en su contenido de THC.

Como en el caso de Uruguay, la normativa canadiense todavía se encuentra en una etapa temprana de implementación, así que es prematuro evaluar su impacto. El resto de este artículo se centra, por tanto, en los impactos que ha tenido hasta la fecha la legalización del uso recreativo de cannabis en Estados Unidos.

¿CÓMO HA AFECTADO LA LEGALIZACIÓN RECREATIVA A LOS MERCADOS DE CANNABIS EN ESTADOS UNIDOS?

La legalización del uso recreativo de cannabis en Estados Unidos ha tenido varios efectos. En primer lugar, se ha visto seguido de una disminución sustancial del precio minorista del cannabis¹⁷. En segundo lugar, ha permitido a los adultos obtener un suministro regular de cannabis sin riesgo de sanción penal. En tercer lugar, ha producido una importante diversificación de la venta de productos de cannabis²⁷. Además de la flor de cannabis, las tiendas minoristas de cannabis también venden extractos de cannabis de alta potencia (cera, fragmentos), cannabis comestible (por ejemplo, ositos, dulces y chocolates) e infusiones de cannabis¹⁷. Estos productos presumiblemente satisfacen las necesidades de una gama más amplia de consumidores adultos que la que atiende principalmente el mercado ilícito, es decir, fumadores diarios o casi diarios de cannabis¹⁷. La mayor disponibilidad y comercialización de cannabis, y el consumo más visible públicamente de cannabis por adultos, puede convertir el consumo de cannabis en más socialmente aceptable y facilitar a más adultos el consumo de cannabis por un período más prolongado de sus vidas, de lo que ha sido el caso bajo la prohibición.

Los precios del cannabis han caído abruptamente en los estados de EE.UU. que han legalizado el consumo recreativo^{17,28,29}. Los precios ya no necesitan incluir una prima para compensar a los productores y vendedores ilegales por el riesgo de ser detenidos o encarcelados o sometidos a violencia por otros participantes del mercado ilícito. La producción legal de cannabis ya no es a pequeña escala ni clandestina, permitiendo a los productores aumentar los niveles de producción, reducir costos y transferirlos a los consumidores en forma de

precios más bajos. Si los estados permiten que crezcan los licenciatarios, el proceso y la venta mayorista y minorista de cannabis, como en Colorado, entonces la producción de cannabis será aún más eficiente²⁹.

La mayor parte de los estados de EE.UU. en que se ha legalizado, ha establecido impuestos sobre el precio minorista de los productos del cannabis²⁹. Este método de gravar el cannabis ha tenido dos consecuencias: los ingresos del impuesto estatal al cannabis han disminuido a medida que se han reducido los precios minoristas; y los productores y distribuidores de cannabis han tenido un incentivo para incrementar el contenido de THC por gramo de producto para reducir los precios e incrementar las ganancias²⁹. Los impuestos pueden haber contribuido a la mayor venta de extractos de cannabis con un contenido de THC del 70% o más (21% de todas las ventas en algunos estados). El incremento de la potencia del cannabis supuestamente satisface las preferencias de los usuarios diarios de cannabis (que contribuyen a la mayor parte de las ventas). Un límite al contenido de THC o un precio mínimo por unidad o un impuesto basado en el contenido de THC reduciría este incentivo⁸, pero hasta ahora ningún estado de EE.UU. ha adoptado ninguna de estas políticas.

Los precios del cannabis pueden disminuir aún más. Las regulaciones locales han restringido hasta ahora, en las ciudades más grandes, el número y ubicación de puntos de venta en algunos estados³⁰. Es probable que los precios del cannabis caigan mucho más si la legalización del consumo por adultos se convierte en una normativa nacional en EE.UU., pues esto permitiría la producción de cannabis a mayor escala, facilitando potencialmente el establecimiento de un comercio interestatal, el aumento de las operaciones multiestatales, el desarrollo de compañías multinacionales con sede en Estados Unidos a través de fusiones y adquisiciones y atrayendo inversiones a gran escala de las industrias de alcohol, tabaco y finanzas.

Las experiencias históricas con la regulación de alcohol y tabaco^{31,32} sugieren que, a corto plazo, aumentar el acceso a productos de cannabis más potentes a menor precio probablemente incremente la frecuencia de consumo de cannabis entre los usuarios actuales. A más largo plazo, es probable que una industria legal de cannabis con ánimo de lucro intente aumentar el número de consumidores de cannabis, y la regularidad de su uso, con el propósito de maximizar sus utilidades. Esto implicaría una combinación

de actividades promocionales (por ejemplo, publicidad en medios, descuentos de precios y descuentos para compradores regulares) que apuntan a aumentar el número de consumidores diarios de cannabis y la proporción de adultos que consumen cannabis. Hay bastante incertidumbre en torno a cuánto y cuán pronto tales actividades promocionales tendrán éxito. Sin embargo, la experiencia con el alcohol indica que, cuanto más grande sea la proporción de población que consume cannabis y cuanto mayor sea la frecuencia, mayor será el impacto adverso en la salud pública de la legalización del cannabis³¹.

En el resto de este artículo, revisamos la evidencia sobre los efectos en la salud pública que hasta el momento ha tenido la legalización del uso de cannabis con fines recreativos en Estados Unidos. Al ser uno de los primeros países en adoptarlo, es probable que Estados Unidos influya en las políticas adoptadas en otros países que decidan legalizar el consumo de cannabis. Además, Estados Unidos recoge datos de encuestas sobre patrones de consumo de cannabis en la población y datos de salud sobre los daños relacionados con el cannabis y el alcohol. Mientras Canadá y Uruguay proceden a implementar la legalización del cannabis, se obtendrán encuestas similares de gran calidad^{33,34} y se recogerán otros datos para evaluar los impactos de la legalización sobre la salud pública en estos países.

¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA SALUD PUEDEN AUMENTAR TRAS LA LEGALIZACIÓN DEL CANNABIS?

A continuación resumimos los efectos adversos que pueden aumentar si aumentan los patrones perjudiciales del consumo de cannabis, sobre todo el consumo diario, como resultado de la legalización. El contenido se basa en revisiones de la evidencia sobre los efectos adversos para la salud del cannabis³⁵⁻³⁷ y el análisis de los resultados sobre la salud que deberían vigilarse después de la legalización del cannabis³⁸⁻⁴⁰.

Efectos agudos

Los accidentes automovilísticos pueden aumentar si hay más usuarios de cannabis que conducen, o conducen con más frecuencia bajo el influjo de la droga, o si los usuarios de cannabis que conducen utilizan productos más potentes de cannabis^{36,37}. Pueden acudir a los servicios de

urgencia más consumidores de cannabis con trastornos psicológicos agudos y síntomas psicóticos, si consumen productos de cannabis más potentes como los extractos³⁶. Los efectos adversos del cannabis sobre el desarrollo fetal^{36,37} pueden aumentar si más mujeres consumen cannabis durante el embarazo, como parece ser el caso en Estados Unidos⁴¹.

La relación entre el consumo de cannabis y el consumo de alcohol, tabaco y opioides afectará sustancialmente al impacto de la legalización del cannabis sobre la salud pública^{38,40,42}. Las cargas de estas drogas para la salud pública podrían reducirse si el cannabis se convierte en un sustituto, mientras que su impacto podría amplificarse si hay más uso concomitante de cannabis y estas drogas^{38,40}.

Efectos crónicos

El uso más frecuente de cannabis potente puede aumentar la prevalencia de la dependencia de cannabis, es decir, habrá más consumidores de cannabis con un control deficiente de su consumo de cannabis pese a que dicho consumo los perjudique⁴³. El riesgo de dependencia del 9% entre los consumidores permanentes en Estados Unidos a principios de la década de 1990 puede aumentar en quienes utilicen productos de cannabis más potentes⁴⁴.

Los consumidores diarios de cannabis sufren un deterioro cognitivo que parece ser reversible con la abstinencia⁴⁵. Los adolescentes y jóvenes que se intoxican de forma regular durante su escolaridad tienen peor nivel educativo⁴⁶. El deterioro cognitivo relacionado con el cannabis también puede presentarse en adultos mayores que consumen con regularidad cannabis con fines recreativos⁴⁷.

El consumo diario de cannabis está asociado con un mayor riesgo de síntomas psicóticos o un diagnóstico de psicosis esquizofreniforme en estudios epidemiológicos prospectivos^{48,49}. Estos riesgos son más elevados en quienes comienzan el uso de cannabis en la adolescencia, en los que lo consumen con más frecuencia y durante más tiempo⁴⁸, y en aquellos que consumen productos con alto contenido de THC y/o bajo de cannabidiol⁵⁰. Los síntomas psicóticos se presentan dos años antes en promedio en los consumidores habituales de cannabis⁵¹, y las personas con psicosis que continúan consumiendo cannabis tienen episodios más frecuentes y durante periodos más prolongados de hospitalización por sus

enfermedades⁵². En las principales ciudades europeas, se ha referido una asociación entre la potencia promedio del cannabis y la incidencia de psicosis⁵³.

Los grandes consumidores de cannabis pueden desarrollar un síndrome de hiperemesis⁵⁴, con dolor abdominal intenso y vómitos cíclicos. El síndrome suelen comunicarlo con más frecuencia usuarios de cannabis diarios en ausencia de cualquier otra causa médica⁵⁵. Se alivia con baños calientes⁵⁶, y se resuelve cuando los usuarios se abstienen de consumir cannabis y pueden recidivar si retoman el consumo de cannabis⁵⁴. Un número pequeño de muertes se ha atribuido a complicaciones de este síndrome⁵⁷.

Una serie de casos y un estudio de casos y controles⁵⁸ sugieren que fumar intensamente cannabis puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en jóvenes fumadores empedernidos de cannabis⁵⁹⁻⁶¹. Los hombres de mediana edad que han tenido infarto de miocardio pueden presentar angina de pecho si fuman cannabis⁶², y tienen mayor riesgo de recidiva si son consumidores de cannabis⁶³⁻⁶⁵.

Las personas que solo fuman cannabis refieren más tos, esputo y sibilancias que las personas que no fuman cannabis⁶⁶⁻⁷¹, y estos síntomas remiten si suspenden el hábito⁷². Sin embargo, los fumadores de cannabis no parecen tener mayor riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{72,73}.

Las revisiones sistemáticas no han encontrado asociación alguna entre el consumo de cannabis y el cáncer de cabeza o cuello⁷⁴, o el cáncer de pulmón⁷⁵. En cambio, un metaanálisis de tres estudios⁷⁶ mostró un pequeño incremento del riesgo de cáncer testicular entre consumidores muy frecuentes de cannabis y en aquellos que habían consumido cannabis durante diez o más años.

EFFECTOS SOBRE LA SALUD DE LA LEGALIZACIÓN DEL CONSUMO RECREATIVO DE CANNABIS EN ESTADOS UNIDOS

La legalización estatal del consumo recreativo del cannabis por adultos se implementó apenas hace unos cinco años en el estado de Washington y Colorado, las jurisdicciones de EE.UU. con la experiencia más larga de un régimen legal hasta la fecha. Este probablemente es un periodo demasiado breve para juzgar los efectos completos de la legalización. Ha llevado tiempo producir suministros confiables de cannabis en los estados que lo han legalizado, y hay un número limitado de puntos de venta dispo-

nibles en un número relativamente pequeño de ubicaciones en estos estados¹. Por estos motivos, las evaluaciones de los primeros cinco años, aproximadamente, después de la legalización, pueden ser un pobre indicativo de los impactos del consumo de cannabis sobre la salud pública cuando la industria se desarrolle durante una década o más^{42,77}.

Efectos sobre el consumo de cannabis

Si la experiencia con el alcohol y el tabaco es una guía razonable, esperaríamos que las disminuciones en los precios del cannabis se acompañaran de incrementos en la frecuencia de consumo entre los usuarios existentes^{31,32,78}. Hay alguna evidencia de un aumento de la frecuencia de consumo en respuesta a las reducciones relativamente pequeñas en los precios del cannabis que se produjeron durante la prohibición⁷⁹. Es más difícil estimar cuánto puede aumentar el consumo de cannabis cuando los precios desciendan un 30%-50%⁸⁰.

Los datos de las encuestas domiciliarias indican que los precios más bajos del cannabis han aumentado la frecuencia de consumo entre usuarios adultos de cannabis en los estados de EE.UU. que legalizaron el cannabis recreativo^{78,81,82}. Encuestas en Colorado y en el estado de Washington han revelado evidencia mixta sobre los impactos de la legalización del cannabis en el consumo de cannabis por adolescentes. Hubo un incremento del uso de cannabis entre estudiantes después de la legalización en el estado de Washington, pero disminuyó entre los adolescentes en Colorado^{83,84}. No se comunicaron cambios en el consumo de cannabis entre jóvenes en dos encuestas en el estado de Washington, que se realizaron el año previo y el año posterior a que se implementara la legalización del consumo recreativo⁸⁴. Darnell y Bitney⁸⁵ no observaron cambios en el consumo de cannabis por jóvenes en el estado de Washington entre 2002 y 2016. Anderson et al⁸⁶ no encontraron un aumento en el consumo de cannabis juvenil en las Encuestas de Conducta de Riesgo en Jóvenes en los cuatro años anteriores y los tres años posteriores a la legalización del consumo recreativo. Dilley et al⁸⁷ informaron resultados muy similares en el análisis de Encuestas de Conducta de Riesgo en Jóvenes del estado de Washington.

Recientemente, Cerdá et al⁸¹ compararon las tendencias en el consumo regular de cannabis en los últimos 30 días y los trastornos por consumo de cannabis entre adolescentes y jóvenes en estados de

EE.UU. que han legalizado, y en otros que no lo han hecho, el consumo recreativo del cannabis, utilizando datos de la encuesta sobre drogas en hogares de Estados Unidos, la Encuesta Nacional sobre Uso de Drogas y Salud. Hallaron evidencia sugestiva de un pequeño incremento de estos resultados en jóvenes de 12 a 17 años, pero no observaron efectos similares en aquellos de 18 a 25 años. Fueron cautelosos a la hora de interpretar lo anterior, porque estimaron que los pequeños incrementos podrían deberse a factores de confusión no medidos. Esta fue una explicación menos plausible para similares incrementos observados en el consumo regular de cannabis y los trastornos por consumo de cannabis entre adultos de 26 o más años de edad⁸¹.

Efectos sobre los ingresos hospitalarios relacionados con el cannabis

Las hospitalizaciones relacionadas con el cannabis han aumentado en Colorado tras la legalización del consumo recreativo de cannabis. Estos incrementos han sido adicionales a los aumentos previos observados tras la legalización del consumo de cannabis medicinal⁸⁸. Tras la legalización del cannabis en Colorado también ha habido aumentos de las hospitalizaciones por consumo excesivo y dependencia del cannabis⁸⁹, accidentes automovilísticos y lesiones relacionadas con el consumo excesivo de cannabis⁹⁰, y lesiones craneoencefálicas atribuidas a un incremento de caídas⁹¹.

Se informó de un incremento de las visitas al servicio de urgencias por hiperemesis en Aurora, Colorado, tras la legalización del consumo de cannabis medicinal en el año 2000, y un incremento adicional después de que se legalizó el uso recreativo⁹². Se informó de un aumento del 46% en la incidencia de vómitos cíclicos entre 2010 y 2014 en la Base de Datos de Pacientes Hospitalizados en el Estado de Colorado⁹³.

Se ha comunicado un aumento de las visitas a los servicios de urgencias relacionadas con cannabis tras la legalización en Boulder, Colorado, por intoxicaciones infantiles, angustia psicológica en adultos, vómitos y quemaduras graves en usuarios que habían intentado extraer THC de aceites de cannabis utilizando butano⁹⁴.

Calcaterra et al⁹⁵ analizaron las tendencias en las visitas relacionadas con cannabis y alcohol en una red de hospitales de Colorado que proporcionó atención médica de urgencia a pacientes de bajos ingresos en dos periodos: enero de 2009 a diciembre de

2013 y enero de 2014 a diciembre de 2015. La tasa de visitas relacionadas con el cannabis aumentó bruscamente en este último periodo, mientras que no se modificaron las visitas relacionadas con el alcohol. Las visitas relacionadas con el cannabis tuvieron más probabilidades de afectar a adultos más jóvenes y de acabar con ingreso hospitalario, especialmente para atención psiquiátrica.

En Colorado, las visitas al servicio de urgencias por enfermedades mentales con un código relacionado con el cannabis aumentaron cinco veces más rápido que las visitas por enfermedades mentales sin dicho código entre 2012 y 2014⁸⁸. Los mayores incrementos fueron para personas con diagnóstico de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, suicidio y autolesión intencional, y trastornos del estado de ánimo⁹⁶.

Una revisión de casos pediátricos de 1975 a 2015 reveló más casos de ingestión no intencional de cannabis por niños en los estados de EE.UU. que habían legalizado el consumo médico y recreativo del cannabis⁹⁷. Este aumento indujo a establecer límites en los tamaños de paquetes y porciones de los productos de cannabis comestibles en 2017⁹⁸. A pesar de estos cambios, las consultas en los hospitales pediátricos y las llamadas a los centros toxicológicos por ingestión de cannabis se incrementaron después de 2017. Aumentos similares en la intoxicación accidental entre niños y adolescentes fueron reportados en Massachusetts antes y después de la legalización del consumo de cannabis medicinal, pese al uso de etiquetas de advertencia y de los envases a prueba de niños⁹⁹.

Efectos en accidentes de tráfico

Estudios de los efectos de la legalización del cannabis sobre los accidentes de tráfico ofrecen resultados ambivalentes.

Chung et al¹⁰⁰ informaron de un aumento en la tasa de pacientes ingresados en hospitales de Colorado por lesiones traumáticas, con cannabis positivo, en el periodo comprendido entre 2012 y 2015, en ausencia de ningún incremento relacionado en los estados vecinos que no habían legalizado el cannabis.

Sin embargo, Aydelotte et al¹⁰¹ no observaron mayores cambios en las tasas de mortalidad por accidentes de tráfico en el estado de Washington y en Colorado, según los datos de FARS (*Fatality Analysis Reporting System*, Sistema de notificación de análisis de muertes), respecto a los estados vecinos que no habían legalizado el cannabis.

Seigny¹⁰² analizó los datos de FARS (1993-2014) utilizando la imputación de datos para abordar la gran cantidad de datos faltantes, y no encontró ningún impacto de la legalización sobre la conducción, en estado positivo para cannabis, entre personas involucradas en un accidente mortal. Lane y Hall¹⁰³ observaron un aumento a corto plazo en las muertes de tránsito en los estados de EE.UU. que habían legalizado la venta comercial de cannabis (es decir, Colorado, estado de Washington y Oregon) y sus jurisdicciones vecinas.

Búsqueda de tratamiento para trastornos por consumo de cannabis

Darnell y Bitney⁸⁵ compararon tendencias en la búsqueda de tratamiento de trastornos por consumo de cannabis en la Serie de Datos de Episodios de Tratamiento en el estado de Washington en los primeros dos años tras la legalización, con tendencias en una cohorte sintética integrada por una muestra ponderada de otros estados de EE.UU. que no habían legalizado el cannabis. La demanda de tratamiento disminuyó en el estado de Washington después de la legalización, pero con la misma tasa que disminuyó en estados que no habían legalizado el cannabis.

VIGILANCIA DEL IMPACTO FUTURO DE LA LEGALIZACIÓN DEL CANNABIS SOBRE LA SALUD PÚBLICA

Hay diversos motivos por los cuales los efectos de la legalización del cannabis hasta el momento pueden subestimar su impacto completo sobre la salud pública a más largo plazo. En primer lugar, la comercialización de la industria del cannabis es incompleta en Estados Unidos. Mientras que el cannabis sigue estando prohibido según la Ley Federal de EE.UU., también hay prohibiciones sobre el comercio interestatal de cannabis y la inversión por industrias del alcohol, tabaco y finanzas. Es difícil para las empresas de cannabis utilizar bancos o publicitar el cannabis, porque sigue siendo un producto ilegal. La legalización nacional del cannabis eliminaría estas restricciones y permitiría la plena comercialización de la industria del cannabis bajo las protecciones constitucionales que incluyen la “libertad de expresión comercial”.

En segundo lugar, es prematuro evaluar los efectos de la legalización del cannabis en Canadá y Uruguay. Ambos países todavía están implementando sus modelos, por

lo que llevará un tiempo hasta que la legalización sea plenamente operativa.

En tercer lugar, aun después de que esté plenamente implementada la legalización, se esperaría una demora entre cualquier incremento en el consumo de cannabis y la detección de más problemas relacionados con el consumo regular de cannabis en el sistema de asistencia sanitaria. En la siguiente sección se describen los indicadores que se han de vigilar para evaluar los impactos de la legalización del cannabis en la salud pública a más largo plazo.

Indicadores potenciales de futuros daños relacionados con el cannabis

Los estudios de los impactos de la legalización sobre la salud pública deben vigilar las tendencias en daños agudos, que es probable que aumenten, si hay más adultos utilizando productos de cannabis más potentes y con más frecuencia. Estos incluyen: muertes por accidentes de coche y lesiones que involucran a conductores bajo los efectos del cannabis; visitas a los servicios de urgencias por infarto de miocardio, síndromes coronarios agudos e ictus en adultos jóvenes^{58,104-106}, y vómito cíclico en adultos jóvenes.

También se debe vigilar la búsqueda de tratamiento por dependencia del cannabis. No se sabe cómo puede verse afectada por la legalización. Se esperaría una disminución de la búsqueda de tratamiento entre consumidores adultos de cannabis que ya no serán obligados legalmente a recibir tratamiento como una alternativa al encarcelamiento. Los adolescentes con problemas por consumo de cannabis todavía pueden ser detenidos¹⁰⁷ y obligados a recibir tratamiento, y su número puede aumentar si los tribunales utilizan el tratamiento como alternativa a su enjuiciamiento penal si son atrapados consumiendo cannabis.

La legalización también puede reducir la búsqueda de tratamiento entre personas con problemas por cannabis si el mayor acceso a productos de cannabis legales y baratos reduce los costos económicos del consumo de cannabis y la presión social de familiares y amigos para dejar de consumir cannabis. Por otra parte, la legalización del consumo en adultos puede reducir el estigma asociado al consumo problemático de cannabis y, con ello, alentar la búsqueda de tratamiento en una etapa muy temprana, por ejemplo, si las campañas educativas aumentan el reconocimiento público de los trastornos por consumo de cannabis y alientan a los usuarios a buscar tratamiento.

Los datos nacionales sobre tratamiento en Estados Unidos¹⁰⁸ proporcionarán información útil acerca de estas tendencias. Estos datos podrían ampliarse para incluir información de nuevos participantes en el tratamiento sobre: razones para buscar tratamiento; tipo y cantidades de cannabis utilizado; vías habituales de administración; y dónde obtuvieron su cannabis (para evaluar cuántos usuarios problemáticos siguen utilizando el mercado ilegal).

Una de las principales prioridades en la investigación ha de ser mejorar las evaluaciones del rol que desempeña la conducción bajo el influjo del cannabis en los accidentes automovilísticos mortales. Esta investigación debería evaluar el grado en el que el cannabis es un sustituto del alcohol entre hombres jóvenes, y la medida en que reduce otros tipos de daños relacionados con el alcohol, como suicidios y asaltos.

Será importante controlar cualquier efecto que la legalización del cannabis tenga sobre el tabaquismo y el consumo de alcohol entre adolescentes y jóvenes. Con la disminución del consumo de tabaco entre los jóvenes, ha surgido evidencia sugestiva de un “efecto de portal inverso”, en el que el inicio del consumo de cannabis ha aumentado el consumo de tabaco entre jóvenes¹⁰⁹.

También deben analizarse los efectos de la distribución social de la legalización del cannabis. Una motivación importante para la legalización del cannabis ha sido eliminar la aplicación desigual de sanciones penales contra consumidores minoritarios de cannabis. La legalización ha reducido las detenciones, pero es prematuro evaluar su impacto en las tasas de encarcelamiento y las diferencias minoritarias en prisión. También será importante ver si las minorías están sobrerrepresentadas entre los consumidores problemáticos de cannabis que buscan tratamiento¹¹⁰.

La investigación también debe dar seguimiento a cualquier efecto adverso para la salud que tenga la legalización del cannabis sobre consumidores de cannabis mayores de 50 años. Las encuestas de EE.UU. informan de un incremento del consumo en ese grupo de edad desde la legalización^{111,112}, probablemente por una combinación de razones médicas y *quasi* médicas (por ejemplo, para ayudar a dormir, controlar el dolor, estimular el apetito). Los usuarios de edad más avanzada pueden presentar mayor riesgo de algunos efectos adversos para la salud, como accidentes automovilísticos, enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo.

Necesitamos evaluaciones más rigurosas de los impactos de la legalización del

cannabis en la salud pública⁴². Las comparaciones de las diferencias interestatales en los datos de series temporales sobre las diversas causas de hospitalización y muerte tienen un valor limitado porque no pueden probar explicaciones alternativas de las diferencias a nivel estatal⁷⁷. También necesitamos estudios prospectivos extensos sobre los efectos de estos cambios en la política sobre el consumo de cannabis y otras drogas, y su impacto en los resultados de salud en los individuos⁴².

CONCLUSIONES

La legalización del consumo recreativo del cannabis en Canadá, Uruguay y un número creciente de estados en EE.UU. es un experimento político a gran escala cuyos efectos pueden no conocerse durante una década o más. Hasta ahora la legalización no se ha reflejado en grandes aumentos en el consumo de cannabis entre jóvenes de Estados Unidos. Como era de esperar, ha aumentado el consumo regular de cannabis entre adultos. También se han incrementado las visitas agudas relacionadas con el cannabis a los servicios de urgencia y en adultos y niños por problemas físicos y de salud mental relacionados con el consumo de cannabis (por ejemplo, angustia psicológica, síndromes de vómito e intoxicaciones accidentales en niños). Los estudios de los efectos de la legalización en los accidentes automovilísticos son inconsistentes. Hay datos limitados sobre los impactos en la búsqueda de tratamiento por trastornos por consumo de cannabis.

Sería imprudente suponer que los efectos moderados de la legalización del cannabis observados hasta el momento predecirán sus efectos a largo plazo. La legalización de los mercados de cannabis ya ha reducido sustancialmente el precio del cannabis y ha aumentado su potencia, y es probable que los precios desciendan aún más si la legalización se convierte en política nacional en Estados Unidos. La legalización en la escala limitada hasta la fecha ha aumentado el consumo regular de cannabis entre adultos y puede haber aumentado los trastornos por consumo de cannabis en consumidores adultos, aunque la evidencia sobre este tema sea insuficiente. A largo plazo, la experiencia con el alcohol parece indicar que una regulación más liberal con acceso legal a productos de cannabis más económicos y más potentes, aumentará el número de consumidores habituales y, probablemente, el número de nuevos consumidores de cannabis. Hay

considerable incertidumbre con respecto a cuántos y cómo de pronto puede esto ocurrir.

En evaluaciones futuras sobre los impactos de la legalización del cannabis en la salud pública, se deben valorar sus efectos sobre: actitudes hacia el consumo de cannabis en jóvenes; frecuencia de consumo de cannabis en jóvenes y adultos jóvenes con alto riesgo (por ejemplo, aquellos que buscan ayuda por problemas de salud mental y los que están en el sistema de justicia penal); los accidentes automovilísticos relacionados con el cannabis y las visitas a los servicios de urgencias por problemas relacionados con el cannabis; la búsqueda de tratamiento para trastornos por consumo de cannabis y sus resultados, y personas que buscan tratamiento para trastornos mentales.

En la investigación también se debe evaluar de qué manera la legalización afecta al consumo y los daños del consumo de alcohol, tabaco y otras drogas (por ejemplo, opioides) entre jóvenes, adultos jóvenes y mayores. A largo plazo necesitamos evaluar los efectos de la legalización sobre la duración del consumo de cannabis en la edad adulta, porque es probable que la legalización extienda la duración del consumo de cannabis más allá de finales de la década de los 20, la edad en que la mayoría de los consumidores desistió por la prohibición¹¹³. Alguna evidencia sugiere que la duración del consumo de cannabis ya ha aumentado en cohortes natales recientes¹¹⁴.

Estas evaluaciones deberían aportar información sobre el diseño de políticas que reduzcan el daño relacionado con el cannabis después de la legalización. Estas pueden incluir: una regulación más estricta del acceso de jóvenes al cannabis; aplicar impuestos para desalentar el consumo intenso de cannabis (por ejemplo, estableciendo precios mínimos para productos de cannabis, imponiendo límites a la potencia y estableciendo impuestos al cannabis basados en el contenido de THC¹¹⁵); advertencias sanitarias evaluadas en consumidores sobre los riesgos del consumo de cannabis, especialmente el consumo diario, como el deterioro cognitivo y la dependencia al cannabis; e investigaciones para desarrollar formas más eficaces de disuadir a adolescentes para que no comiencen a consumir cannabis¹¹⁶.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a S. Yeates por su ayuda en la búsqueda de literatura popular y científica y en la preparación de este artículo para su publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2019. Vienna: United Nations, 2019.
2. Peacock A, Leung J, Larney S et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction* 2018;113:1905-26.
3. Room R, Fischer B, Hall WD et al. Cannabis policy: moving beyond stalemate. Oxford: Oxford University Press, 2010.
4. Kilmer B, MacCoun RJ. How medical marijuana smoothed the transition to marijuana legalization in the United States. *Annu Rev Law Soc Sci* 2017;13:181-202.
5. Felson J, Adamczyk A, Thomas C. How and why have attitudes about cannabis legalization changed so much? *Soc Sci Res* 2019;78:12-27.
6. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1564-74.
7. Global Burden of Disease 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345-422.
8. Caulkins J, Kilmer B, Kleiman M et al. Considering marijuana legalization: insights for Vermont and other jurisdictions. Santa Monica: RAND Corporation, 2015.
9. Garvey T, Yeh BT. State legalization of recreational marijuana: selected legal issues. Washington: Congressional Research Office, 2014.
10. US Government Accountability Office. State marijuana legalization, DOJ should document its approach to monitoring the effects of legalization. Washington: US Government Accountability Office, 2015.
11. Hall WD. Alcohol and cannabis: comparing their adverse health effects and regulatory regimes. *Int J Drug Policy* 2017;42:57-62.
12. Room R. Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond. *Addiction* 2014;109:345-51.
13. Pardo B. Cannabis policy reforms in the Americas: a comparative analysis of Colorado, Washington, and Uruguay. *Int J Drug Policy* 2014;25:727-35.
14. Wallach PA, Hudak J. Legal marijuana: comparing Washington and Colorado. Washington: Brookings Institution, 2014.
15. Quinn S. Alaska allows recreational marijuana as legalization campaign spreads. Reuters, February 24, 2015.
16. Wallach PA. Washington's marijuana legalization grows knowledge, not just pot. Washington: Brookings Institution and the Washington Office on Latin America, 2014.
17. Smart R, Caulkins JP, Kilmer B et al. Variation in cannabis potency and prices in a newly legal market: evidence from 30 million cannabis sales in Washington state. *Addiction* 2017;112:2167-77.
18. Hudak J, Ramsey G, Walsh J. Uruguay's cannabis law: pioneering a new paradigm. Washington: Center for Effective Public Management at Brookings, 2018.
19. Cerdá M, Kilmer B. Uruguay's middle-ground approach to cannabis legalization. *Int J Drug Policy* 2017;42:118-20.
20. Walsh J, Ramsey G. Cannabis regulation in Uruguay: an innovative law facing major challenges. *J Drug Policy Anal* 2016;11.
21. Ramsey G. Getting regulation right: assessing Uruguay's historic cannabis initiative. Washington: WOLA Advocacy for Human Rights in the Americas, 2016.
22. Instituto de Regulacion y Control de Cannabis. Mercado regulado de cannabis informe VII al 30/06/19. Montevideo: Instituto de Regulacion y Control de Cannabis, 2019.
23. Cox C. The Canadian Cannabis Act legalizes and regulates recreational cannabis use in 2018. *Health Policy* 2018;122:205-9.
24. Government of Canada. Cannabis Act (S.C. 2018, c. 16). Ottawa: Department of Justice, 2018.
25. Government of Canada. Cannabis legalization and regulation: cannabis is now legal. Ottawa: Department of Justice, 2018.
26. Watson TM, Hyskka E, Bonato S et al. Early-stage cannabis regulatory policy planning across Canada's four largest provinces: a descriptive overview. *Subst Use Misuse* 2019;54:1691-704.
27. Spindle TR, Bonn-Miller MO, Vandrey R. Changing landscape of cannabis: novel products, formulations, and methods of administration. *Curr Opin Psychol* 2019;30:98-102.
28. Swanson A, Gamio L. How the price of pot differs in 50 states and 8 major cities. *Washington Post*, June 22, 2015.
29. Caulkins JP, Hawken A, Kilmer B et al. Marijuana legalization: what everyone needs to know. New York: Oxford University Press, 2012.
30. Subritzky T, Pettigrew S, Lenton S. Issues in the implementation and evolution of the commercial recreational cannabis market in Colorado. *Int J Drug Policy* 2016;27:1-12.
31. Babor T, Caetano R, Casswell S et al. Alcohol: no ordinary commodity: research and public policy, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2010.
32. Chaloupka FJ, Warner KE. The economics of smoking. In: Newhouse JP, Cuyler AJ (eds). *The handbook of health economics*. New York: Elsevier, 2000:1539-627.
33. Statistics Canada. Analysis of trends in the prevalence of cannabis use and related metrics in Canada. Ottawa: Government of Canada, 2019.
34. Statistics Canada. National cannabis survey, first quarter 2019. Ottawa: Government of Canada, 2019.
35. Babor T, Caulkins JP, Fischer B et al. Drug policy and the public good, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2018.
36. Hall WD, Renström M, Poznyak V. The health and social effects of nonmedical cannabis use. Geneva: World Health Organization, 2016.
37. National Academies of Sciences Engineering and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington: National Academies Press for the National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2017.
38. Fischer B, Russell C, Rehm J et al. Assessing the public health impact of cannabis legalization in Canada: core outcome indicators towards an 'index' for monitoring and evaluation. *J Public Health* 2019;41:412-21.
39. Hall WD, Lynskey M. Evaluating the public health impacts of legalizing recreational cannabis use in the United States. *Addiction* 2016;111:1764-73.
40. Windle SB, Wade K, Filion KB et al. Potential harms from legalization of recreational cannabis use in Canada. *Can J Public Health* 2019;110:222-6.
41. Volkow ND, Han B, Compton WM et al. Self-reported medical and nonmedical cannabis use among pregnant women in the United States. *JAMA* 2019;322:167-9.
42. Choo EK, Emery SL. Clearing the haze: the complexities and challenges of research on state marijuana laws. *Ann NY Acad Sci* 2017;1394: 55-73.
43. Budney AJ, Sofis MJ, Borodovsky JT. An update on cannabis use disorder with comment on the impact of policy related to therapeutic and recreational cannabis use. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:73-86.
44. Freeman TP, Winstock AR. Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychol Med* 2015;45:3181-9.
45. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD et al. Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2018;75:585-95.
46. Horwood L, Fergusson D, Hayatbakhsh M et al. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend* 2010;110:247-53.
47. Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K et al. Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med* 2016;176:352-61.
48. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Metaanalysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262-9.
49. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biol Psychiatry* 2016;79:549-56.
50. 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.
51. Large M, Sharma S, Compton MT et al. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:555-61.
52. Schoeler T, Monk A, Sami MB et al. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:215-25.
53. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019;6:427-36.
54. Allen JH, de Moore GM, Heddle R et al. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut* 2004;53:1566-70.
55. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML et al. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87:114-9.
56. Khattar N, Routsolias JC. Emergency department treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome: a review. *Am J Ther* 2018;25:e357-61.
57. Nourbakhsh M, Miller A, Gofton J et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: reports of fatal cases. *J Forensic Sci* 2019;64:270-4.
58. Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e00638.
59. Arora S, Goyal H, Aggarwal P et al. ST-segment elevation myocardial infarction in a 37-year-old man with normal coronaries – it is not always cocaine! *Am J Emerg Med* 2012;30:2091.e3-5.
60. Casier I, Vanduyhoven P, Haine S et al. Is recent cannabis use associated with acute cor-

- onary syndromes? An illustrative case series. *Acta Cardiol* 2014;69:131-6.
61. Hodcroft CJ, Rossiter MC, Buch AN. Cannabis-associated myocardial infarction in a young man with normal coronary arteries. *J Emerg Med* 2014;47:277-81.
 62. Aronow W, Cassidy J. Effect of marijuana and placebo marijuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974;291:65-7.
 63. Mittleman MA, Lewis R, Maclure M et al. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
 64. Mukamal K, Maclure M, Muller J et al. An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:465-70.
 65. Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI et al. Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2013;165:170-5.
 66. Aldington S, Williams M, Nowitz M et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007;62:1058-63.
 67. Bloom J, Kaltenborn W, Paoletti P et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *BMJ* 1987;295:1516-8.
 68. Moore BA, Augustson EM, Moser RP et al. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med* 2005; 20:33-7.
 69. Tan WC, Lo C, Jong A et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Can Med Assoc J* 2009;180:814-20.
 70. Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and non-smokers. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:209-16.
 71. Taylor DR, Poulton R, Moffitt T et al. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction* 2000;95:1669-77.
 72. Hancox RJ, Shin HH, Gray AR et al. Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2015;46:80-7.
 73. Kempker JA, Honig EG, Martin GS. The effects of marijuana exposure on expiratory airflow. A study of adults who participated in the U.S. National Health and Nutrition Examination Study. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:135-41.
 74. Berthiller J, Straif K, Boniol M et al. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol* 2008;3:1398-403.
 75. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer* 2015;136:894-903.
 76. Gurney J, Shaw C, Stanley J et al. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2015;15:897.
 77. Smart R, Pacula RL. Early evidence of the impact of cannabis legalization on cannabis use, cannabis use disorder, and the use of other substances: findings from state policy evaluations. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019;45:644-63.
 78. Pacula RL, Kilmer B, Wagenaar AC et al. Developing public health regulations for marijuana: lessons from alcohol and tobacco. *Am J Public Health* 2014;104:1021-8.
 79. Pacula RL. Examining the impact of marijuana legalization on marijuana consumption: insights from the economics literature. Santa Monica: RAND Corporation, 2010.
 80. Kilmer B, Caulkins JP, Pacula RL et al. Altered state? Assessing how marijuana legalization in California could influence marijuana consumption and public budgets. Santa Monica: RAND Drug Policy Research Center, 2010.
 81. Cerdá M, Mauro C, Hamilton A et al. Association between recreational marijuana legalization in the United States and changes in marijuana use and cannabis use disorder from 2008 to 2016. *JAMA Psychiatry* 2020;77:165-71.
 82. Everson EM, Dilley JA, Maher JE et al. Post-legalization opening of retail cannabis stores and adult cannabis use in Washington State, 2009-2016. *Am J Public Health* 2019;109:1294-301.
 83. Cerdá M, Wall M, Feng T et al. Association of state recreational marijuana laws with adolescent marijuana use. *JAMA Pediatr* 2017; 171:142-9.
 84. Kerr WC, Ye Y, Subbaraman MS et al. Changes in marijuana use across the 2012 Washington State recreational legalization: is retrospective assessment of use before legalization more accurate? *J Stud Alcohol Drugs* 2018;79:495-502.
 85. Darnell AJ, Bitney K. I-502 evaluation and benefit-cost analysis: second required report. Olympia: Washington State Institute for Public Policy, 2017.
 86. Anderson DM, Hansen B, Rees DI et al. Association of marijuana laws with teen marijuana use: new estimates from the Youth Risk Behavior Surveys. *JAMA Pediatr* 2019;173:879-81.
 87. Dilley JA, Richardson SM, Kilmer B et al. Prevalence of cannabis use in youths after legalization in Washington State. *JAMA Pediatr* 2019;173:192-3.
 88. Wang GS, Hall K, Vigil D et al. Marijuana and acute health care contacts in Colorado. *Prev Med* 2017;104:24-30.
 89. Davis JM, Mendelson B, Berkes JJ et al. Public health effects of medical marijuana legalization in Colorado. *Am J Prev Med* 2016;50:373-9.
 90. Delling FN, Vittinghoff E, Dewland TA et al. Does cannabis legalisation change healthcare utilisation? A population-based study using the healthcare cost and utilisation project in Colorado, USA. *BMJ Open* 2019;9:e027432.
 91. Sokoya M, Eagles J, Okland T et al. Patterns of facial trauma before and after legalization of marijuana in Denver, Colorado: a joint study between two Denver hospitals. *Am J Emerg Med* 2018;36:780-3.
 92. Heard K, Monte AA, Hoyte CO. Brief commentary: consequences of marijuana – observations from the emergency department. *Ann Intern Med* 2019;170:124.
 93. Bhandari S, Jha P, Lisdahl KM et al. Recent trends in cyclic vomiting syndrome-associated hospitalisations with liberalisation of cannabis use in the state of Colorado. *Intern Med J* 2019; 49:649-55.
 94. Monte AA, Zane RD, Heard KJ. The implications of marijuana legalization in Colorado. *JAMA* 2015;313:241-2.
 95. Calcaterra SL, Hopfer CJ, Keniston A et al. Changes in healthcare encounter rates possibly related to cannabis or alcohol following legalization of recreational marijuana in a safety-net hospital: an interrupted time series analysis. *J Addict Med* 2019;13:201-8.
 96. Hall KE, Monte AA, Chang T et al. Mental health-related emergency department visits associated with cannabis in Colorado. *Acad Emerg Med* 2018;25:526-37.
 97. Richards JR, Smith NE, Moulin AK. Unintentional cannabis ingestion in children: a systematic review. *J Pediatr* 2017;190:142-52.
 98. Koski L. Retail marijuana product manufacturing, packaging, and labeling compliance guidance. Lakewood: Marijuana Enforcement Division, 2017.
 99. Whitehill JM, Harrington C, Lang CJ et al. Incidence of pediatric cannabis exposure among children and teenagers aged 0 to 19 years before and after medical marijuana legalization in Massachusetts. *JAMA Netw Open* 2019;2:e199456.
 100. Chung C, Salottolo K, Tanner A, et al. The impact of recreational marijuana commercialization on traumatic injury. *Inj Epidemiol* 2019;6:3.
 101. Aydelotte JD, Brown LH, Luftman KM et al. Crash fatality rates after recreational marijuana legalization in Washington and Colorado. *Am J Public Health* 2017;107:1329-31.
 102. Seigny EL. The effects of medical marijuana laws on cannabis-involved driving. *Accid Anal Prev* 2018;118:57-65.
 103. Lane TJ, Hall W. Traffic fatalities within US states that have legalized recreational cannabis sales and their neighbours. *Addiction* 2019;114:847-56.
 104. Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M et al. Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:758-65.
 105. Wolff V, Armpach JP, Lauer V et al. Ischaemic strokes with reversible vasoconstriction and without thunderclap headache: a variant of the reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *Cerebrovasc Dis* 2015;39:31-8.
 106. Wolff V, Lauer V, Rouyer O et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke* 2011;42:1778-80.
 107. Plunk AD, Peglow SL, Harrell PT et al. Youth and adult arrests for cannabis possession after decriminalization and legalization of cannabis. *JAMA Pediatr* 2019;173:763-9.
 108. US Substance Abuse and Mental Health Services Administration. N-SSATS quick statistics state profiles. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2015.
 109. Becker J, Schaub MP, Gmel G et al. Cannabis use and other predictors of the onset of daily cigarette use in young men: what matters most? Results from a longitudinal study. *BMC Public Health* 2015;15:1-10.
 110. Males M, Buchen L. Reforming marijuana laws: which approach best reduces the harms of criminalization? A five state analysis. San Francisco: Centre on Juvenile and Criminal Justice, 2014.
 111. Black P, Joseph LJ. Still dazed and confused: midlife marijuana use by the baby boom generation. *Deviant Behav* 2014;35:822-41.
 112. Han BH, Sherman S, Mauro PM et al. Demographic trends among older cannabis users in the United States, 2006-13. *Addiction* 2017; 112:516-25.
 113. Bachman J, Wadsworth K, O'Malley P et al. Smoking, drinking, and drug use in young adulthood: the impacts of new freedoms and new responsibilities. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 1997.
 114. Terry-McElrath YM, Patrick ME, O'Malley PM et al. The end of convergence in developmental patterns of frequent marijuana use from ages 18 to 30: an analysis of cohort change from 1976-2016. *Drug Alcohol Depend* 2018;191:203-9.
 115. Shover CL, Humphreys K. Six policy lessons relevant to cannabis legalization. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019;45:698-706.
 116. Fischer B, Russell C, Sabioni P et al. Lower-risk cannabis use guidelines: a comprehensive update of evidence and recommendations. *Am J Public Health* 2017;107:e1-12.

DOI:10.1002/wps.20735

Considerando el impacto de la legalización del cannabis no medicinal en la salud y el bienestar social

Con la implementación de la legalización del cannabis no medicinal en jurisdicciones de América del Norte y del Sur en los últimos años, se ha desarrollado un importante experimento político para el control alternativo de esta sustancia ampliamente utilizada y que era anteriormente ilícita.

Hall y Lynskey¹ revisan el conocimiento actual sobre el impacto de la legalización del cannabis en los resultados de salud pública. Como observan correctamente, la evidencia actual (basada principalmente en Norteamérica) acerca de los efectos de la legalización es escasa y ambivalente, incluyendo efectos heterogéneos sobre el consumo de cannabis y los daños relacionados. Por ejemplo, aunque las tasas de consumo de cannabis entre jóvenes parecen haberse mantenido estables a raíz de la disponibilidad legal, parece haber aumentado el consumo entre otros grupos y algunas consecuencias perjudiciales graves (por ejemplo, hospitalizaciones). En consecuencia, todavía es imposible concluir si la legalización ha sido un éxito o un fracaso general para la salud pública.

Esto probablemente tiene que ver con varios motivos además de los mencionados por los autores. En primer lugar, los efectos observados hasta el momento parecen deberse a la dinámica de “fuego de paja” (o “novedad”). En segundo lugar, el impacto completo de la legalización del cannabis sobre la salud pública probablemente dependerá de una combinación de resultados, incluida la prevalencia de uso y el inicio de consumo en jóvenes; patrones de consumo de alto riesgo (como consumo frecuente y/o elevado de tetrahidrocannabinol); conducción en estado alterado por cannabis y las consiguientes colisiones automovilísticas y lesiones relacionadas; trastornos por consumo y posterior necesidad de tratamiento; hospitalizaciones por problemas relacionados con el cannabis; consumo de sustitutos o interacciones con alcohol, tabaco y otros psicotrópicos².

La sólida evaluación de estos resultados primarios y su relación con la legalización se enfrenta a diversos retos. El primero es integrar las mediciones de resultados individuales en una medida combinada (por ejemplo, tipo índice), como la carga de la enfermedad, para permitir la evaluación y el seguimiento de su efecto general en la salud pública². Cabe hacer notar que tales

mediciones suelen omitir, pero en condiciones ideales deberían incluir, su impacto sobre poblaciones marginadas o no generales (por ejemplo, poblaciones indígenas). Un segundo desafío es que deben tenerse en cuenta las tendencias pre-legalización, ya que varios de los resultados antes mencionados habían experimentado incrementos notables antes de la legalización. Por lo tanto, incluso un solo cambio en la tendencia podría constituir un impacto relevante asociado al cambio de política.

La evidencia del “panorama general” sobre el impacto de la legalización del cannabis en la salud pública puede, incluso a largo plazo, seguir siendo ambivalente, no concluyente o incluso contradictorio. En ese escenario, es posible que deba asignarse una importancia particular a los posibles desarrollos en los beneficios o daños sociales, incluida la justicia social. Si bien actualmente no existe una medida de resultado empírica de “carga social” (similar a “carga de enfermedad”), dicha evaluación debería capturar los impactos de la legalización en la reducción de la criminalización y estigmatización de gran número de consumidores de cannabis –predominantemente jóvenes y a menudo marginados socioeconómicamente o discriminados racialmente–, y las graves consecuencias a largo plazo de estos procesos punitivos en los jóvenes^{3,4}. Tal reducción de daños sociales, de hecho, pueden tener que considerarse un (o el) beneficio colectivo por excelencia de la legalización⁵. En algunos países –como los latinoamericanos– los daños sociales se han traducido en violencia generalizada, incluyendo numerosas muertes relacionadas con los mercados ilegales del cannabis, que la legalización podría al menos moderar un poco.

La legalización no ha eliminado todas las deficiencias del control punitivo y sus consecuencias. Por ejemplo, en determinadas provincias de Canadá, la posesión de cualquier cantidad de cannabis por personas menores de edad (principalmente menores de 19 años) puede resultar en una multa civil. La reincidencia o la posesión de cantidades mayores a 5 g son motivo de multa según la Ley de Justicia Criminal Juvenil, con la posterior participación del sistema de justicia penal. Puesto que las tasas de consumo de cannabis entre adolescentes

(alrededor o superior al 25%) se encuentran entre las más elevadas, estas medidas punitivas, en combinación comúnmente con prácticas de reforzamiento arbitrarias, podría significar la atenuación, en lugar de la eliminación, de los daños de la prohibición en jóvenes y miembros vulnerables de la sociedad bajo el velo de la legalización.

A la larga, los nuevos desarrollos de los resultados en la salud asociados con el cannabis en el contexto de la legalización dependerán de la medida en que las regulaciones orientadas a la salud pública (por ejemplo, sobre propiedades de los productos legales y su calidad, disponibilidad y acceso) y a la educación sobre un uso más seguro efectivamente superen la dinámica que impulsa los comportamientos y patrones de mayor riesgo entre consumidores⁶.

El factor fundamental aquí –pese a las intenciones declaradas de un control efectivo en este ámbito– puede basarse en la dinámica de la comercialización de la producción y distribución legal de cannabis. Por ejemplo, En Canadá, a pesar de la prohibición directa de publicidad y promoción de cannabis, una industria de cannabis vastamente expansiva –que lucha por vender y maximizar los beneficios en ámbitos muy competitivos– está impulsando un entorno comercializado en el que el arsenal de salud pública puede ser simplemente demasiado lento y débil para verificaciones y protecciones eficaces⁷.

Desarrollos adicionales incluyen fusiones corporativas relacionadas con la industria del cannabis y combinaciones con otros productos de consumo psicoactivos, como alcohol, derivados de nicotina y refrescos, y el discurso ampliamente normalizado del cannabis como un bien de consumo universalmente “terapéutico”, recurriendo tácitamente a afirmaciones de gran alcance, pero a menudo sin evidencias sobre su uso medicinal⁸. La disminución de los precios del cannabis y las tendencias hacia la distribución de productos de mayor potencia, como mencionaron Hall y Lynskey, puede amplificar aún más el impulso hacia resultados adversos.

Las experiencias con alcohol, tabaco y muchos productos farmacéuticos de prescripción han demostrado que, los enfoques impulsados comercialmente al diseño, comercialización y distribución de productos psicoactivos, pueden ser difíciles de con-

trolar, así como catastróficos para la salud pública, incluso con regulaciones bien intencionadas⁹. Aquí, los regímenes de legalización del cannabis, como el de Canadá, que hacen fuerte énfasis en regulaciones orientadas al usuario/demanda, tuvieron alternativas para la comercialización a gran escala de la producción y distribución de cannabis pero optaron en su contra. Sería desastroso que, a su debido tiempo, el experimento de legalización del cannabis simplemente repitiera las historias de otras sustancias mercantilizadas y sus efectos colaterales en la salud pública.

En el mismo sentido, la legalización del cannabis no debería apoyar una recolonización *de facto* de poblaciones o comunidades vulnerables (por ejemplo, indígenas) por productos psicoactivos, sino más bien proteger la libre, y culturalmente apropiada, toma de decisiones y gobernanza. En estos aspectos generales, el modelo de legalización de Uruguay¹⁰, con sus parámetros más restringidos de producción y disponibilidad comercial de cannabis (y a la vez, posiblemente, menos requisitos para el “registro de usuarios” y la consiguiente “supervisión”), puede ser un esquema valioso para un modelo orientado hacia la salud pública.

La idea de la legalización del cannabis debería seguir considerándose un concepto potencialmente beneficioso para la salud y el bienestar públicos. Una serie de jurisdicciones “de segunda generación” (por ejemplo, Nueva Zelanda y Luxemburgo) están contemplando opciones de legalización. Pero la transferencia de experiencias y evidencia

sobre resultados entre ecologías políticas complejas no es sencilla. Sin embargo, los candidatos a la legalización deberían prestar atención a las lecciones emergentes de los experimentos de legalización en curso. En concreto, deberían considerar implementar enfoques prudentes y restringidos para el suministro, distribución y disponibilidad de productos legalizados de cannabis.

Aunque fácilmente se pasa por alto en sociedades con doctrinas predominantes de “libre mercado”, existen, para su consideración, alternativas a modelos totalmente comercializados, incluyendo monopolios gubernamentales totales o parciales, cooperativas (por ejemplo, clubes sociales regulados), o fideicomisos comunitarios^{3,10}. Estas pueden adaptarse para promover principalmente el objetivo de salud pública a través del marco político de legalización del cannabis.

Como lo demuestran experimentos de legalización del cannabis actualmente en curso en diferentes países, una gran parte puede diseñarse y anticiparse proactivamente en la planificación *a priori* de una reforma política importante. Es igualmente importante el seguimiento cuidadoso de los resultados –y especialmente los inesperados o adversos– tanto de las políticas como de sus factores determinantes, después de la implementación y, consecuentemente, ajustarlos o corregirlos con el mejor conocimiento empírico y herramientas disponibles. Si eso ocurre con éxito, los comentarios futuros en este espacio pueden en efecto ofrecer conclusiones positivas generales sobre los

impactos de la legalización del cannabis en la salud pública.

Benedikt Fischer^{1,4}, Chris Bullen⁵, Hinemoa Elder⁶, Thiago M. Fidalgo⁴

¹Schools of Population Health and Pharmacy, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand; ²Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Canada; ³Centre for Applied Research in Mental Health and Addiction, Faculty of Health Sciences, Simon Fraser University, Vancouver, Canada; ⁴Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁵National Institute for Health Innovation, School of Population Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand; ⁶Rangahau Roro Aotearoa, Brain Research NZ, Starship Children’s Hospital, University of Auckland, Auckland, New Zealand

1. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020; 19:179-86.
2. Fischer B, Russell C, Rehm J et al. *J Public Health* 2019;41:412-21.
3. Room R, Fischer B, Hall W et al. *Cannabis policy: moving beyond stalemate*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
4. Golub A, Johnson BD, Dunlap E. *Criminol Public Policy* 2007;6:131-64.
5. Todd T, Berkeley J. *Crim L* 2018;23:99-119.
6. Fischer B, Russell C, Sabioni P et al. *Am J Public Health* 2017;107:e1-12.
7. Barry RA, Glantz S. *PLoS Med* 2016;13: e1002131.
8. Abrams DI. *Eur J Intern Med* 2018;49:7-11.
9. Pacula RL, Kilmer B, Wagenaar AC et al. *Am J Public Health* 2014;104:1021-8.
10. Decorte T, Lenton S, Wilkins C (eds). *Legalizing cannabis: experiences, lessons and scenarios*. London: Routledge, 2020.

DOI:10.1002/wps.20736

(Fischer B, Bullen C, Elder H, Fidalgo TM. *Considering the health and social welfare impacts of non-medical cannabis legalization*. *World Psychiatry* 2020;19:187-188)

Legalizar o no legalizar el cannabis, ¿esa es la cuestión!

La ola de cambios en las leyes sobre cannabis, proveniente de Estados Unidos y más recientemente de Canadá, ha impulsado a muchos países, incluyendo la tierra de Shakespeare, hacia el dilema de legalizar o no legalizar el consumo de cannabis.

En el Reino Unido se dio un primer paso en noviembre de 2019, cuando se legalizó el cannabis medicinal. Ahora, los médicos especialistas británicos pueden prescribir cannabis en varios trastornos médicos. Sin embargo, ¿ha convencido el experimento estadounidense a sus más cautos aliados británicos para ir hasta el final y legalizar el cannabis para uso recreativo?

Como profesional médico y académica residente en Reino Unido, que trabaja en el cruce entre consumo de cannabis y trastorno psicótico, he estado observando muy de cerca el experimento estadounidense.

Hall y Lynskey¹ resaltan que dos de los argumentos clave del lobby para la

legalización son: a) se reducirá el acceso a adolescentes; y b) el cannabis disponible será más seguro y menos potente debido a que los niveles de su principio activo, tetrahidrocannabinol (THC), estarán controlados por el estado. Estas son predicciones inteligentemente seleccionadas para tranquilizar tanto a los padres preocupados como a los profesionales de salud mental en contra de la asociación bien establecida entre el consumo de cannabis –sobre todo cuando se inicia en la adolescencia² y es de alta potencia³– y el riesgo de presentar trastorno psicótico. Sin embargo, ¿resisten estas dos predicciones la prueba del tiempo?

Hall y Lynskey exponen un panorama completo de los resultados que han seguido a los cambios en las leyes sobre cannabis desde 2012 en Estados Unidos. Por consiguiente, ¿qué ha pasado con el consumo entre adolescentes?

Los autores informan que, aunque las tasas de consumo de cannabis han aumentado entre adultos en los estados que han legalizado el cannabis, no han cambiado entre los adolescentes. No es sorprendente que, a medida que Canadá, Uruguay y Estados Unidos han legalizado el consumo de cannabis para adultos, mientras que su consumo sigue siendo ilegal para adolescentes, estos últimos continúan adquiriéndolo a través de bandas de delincuentes, arriesgándose a la acción penal por consumirlo. Además, la experiencia tanto con el tabaco como con el alcohol ha demostrado que las elecciones de los adolescentes no están tan influenciadas como las de los adultos por el estado legal de una droga recreativa. Por otra parte, todavía resulta prematuro ver si el incremento de las tasas de consumo de cannabis entre adultos acabará influyendo en grupos más jóvenes.

De hecho, datos de una amplia encuesta⁴ estadounidense, representativa a nivel

nacional, citada por los autores, con base en estimaciones a nivel estatal que abarcan de 2008 a 2016, sugieren tentativamente tendencias de incremento del consumo de cannabis entre adolescentes jóvenes (12-17 años de edad) en aquellos estados donde es legal el uso de cannabis recreativo.

Asimismo, en diciembre de 2019, la Administración de Abuso de Sustancias y Salud Mental de Estados Unidos (SAMHSA) dio a conocer los datos de su Encuesta Nacional sobre el Uso de Drogas y Salud de 2017-18. Esta mostró que, en estados donde es legal el cannabis recreativo, el consumo entre jóvenes del mes anterior es un 40% más alto, el consumo entre jóvenes el año previo es casi un 30% más alto, y el consumo entre jóvenes por primera vez es un 30% más alto en comparación con los estados donde el consumo de cannabis sigue siendo ilegal⁵. Estos datos son citados por SAM (*Smart Approaches to Marijuana* - Estrategias inteligentes para la marihuana), el influyente grupo de campaña estadounidense antilegalización del cannabis⁶. SAM señala además, con gran inquietud, que el consumo entre jóvenes (de 12 a 17 años de edad) del último mes continúa una tendencia ascendente en estados con ventas comerciales autorizadas. Por ejemplo, en Washington, donde el consumo de cannabis es legal, durante el año pasado ha habido el repunte más importante de consumo entre jóvenes en el último mes, con un incremento del 11% en comparación con un aumento del 4% en Colorado.

¿Qué pasa con la potencia del cannabis donde su uso recreativo es legal? No hay duda de que, pese a la intención declarada, la potencia de los tipos de cannabis legalmente disponibles ha aumentado. Suelen estar disponibles las formas potentes, y su precio ha bajado. Por ejemplo, en Washington, donde el consumo entre jóvenes en el mes previo está aumentando, la potencia del cannabis está experimentando una espiral ascendente, alcanzando un contenido de THC igual o superior al 70%⁷.

Hall y Lynskey señalan acertadamente que el incremento generalizado reportado sobre formas de cannabis con altas concentraciones de THC disponibles a bajos precios expone a los usuarios de cannabis a un

mayor riesgo de desarrollar tanto trastornos por consumo de cannabis⁸ como trastornos psicóticos.

Si bien solo una minoría de consumidores de cannabis desarrolla un trastorno psicótico, mis colegas y yo hemos demostrado que los usuarios que consumen diariamente formas de cannabis con THC $\geq 10\%$ tienen cinco veces más probabilidades de presentar un trastorno psicótico que los que nunca han consumido. Asimismo, medimos en 11 ciudades europeas de qué manera la alta disponibilidad de formas potentes de cannabis (THC $\geq 10\%$) repercute, a nivel de la población, en las tasas de trastorno psicótico. Encontramos que en Ámsterdam, donde los tipos de cannabis con un THC medio de 29%, como *Nederhasj*, suelen venderse en cafeterías, hasta un 50% de los casos nuevos de trastorno psicótico pueden atribuirse al consumo de cannabis de alta potencia. Estos datos sugieren que el 50% de los nuevos casos de psicosis en Ámsterdam podrían haberse prevenido si estos individuos no hubiesen añadido a su relación de factores de riesgo el consumo de cannabis de alta potencia, el más prevenible entre todos. De hecho, en nuestro estudio, las tres ciudades con las tasas de incidencia más elevadas de trastorno psicótico –Londres, Ámsterdam y París– han tenido las tasas más altas de consumo de cannabis de alta potencia en las muestras de control que representan sus poblaciones generales⁹.

Por consiguiente, aunque todavía es temprano para medir el impacto sobre las tasas de trastorno psicótico que ha tenido el incremento del THC del cannabis donde el uso recreativo es legal, es una predicción basada en la evidencia que la mayor disponibilidad notificada de cannabis de alta potencia dará lugar a que más personas presenten trastornos psicóticos asociados con su consumo de cannabis.

Por lo tanto, aunque no podemos detener la fuerza comercial que impulsa los intereses del negocio del cannabis, podemos aprender de nuestros colegas que nos han advertido contra de los efectos perjudiciales del alcohol y tabaco. Ninguno de los países que ha legalizado el cannabis recreativo, ni los que están considerando hacerlo, ha invertido suficientes recursos en campañas de educa-

ción para involucrar al público general, y en especial a los jóvenes, en el aprendizaje de los efectos del cannabis sobre su cerebro en desarrollo, sobre sus logros educativos y sobre el riesgo de volverse dependientes. No se ha intentado utilizar la actual tecnología para evaluar su conocimiento sobre el tema ni para proporcionarles datos.

Como dijo el famoso trompetista de jazz americano y consumidor de cannabis, Miles Davis, “el conocimiento es libertad y la ignorancia es esclavitud”. En consecuencia, la libertad que deriva del acceso legal al cannabis podría ser solo una ilusión si no va acompañada del conocimiento de sus efectos perjudiciales.

En vez de pensar en “legalizar o no legalizar”, deberíamos pedir más educación. Necesitamos educación pública que permita a los individuos tomar decisiones informadas con respecto a si proceder al consumo de cannabis y cómo llevarlo a cabo, y contrarrestar la influencia de las presiones comerciales en un momento en el que, por ejemplo, en Colorado, actualmente hay más tiendas de cannabis que Starbucks y McDonalds¹⁰.

Marta Di Forti

Department of Social, Genetic and Developmental Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

1. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020;19:179-86.
2. Casadio P, Fernandes C, Murray RM et al. *Neurosci Biobehav* 2011;35:1779-87.
3. Di Forti M, Marconi A, Carra E. *Lancet Psychiatry* 2015;2:233-8.
4. Cerdá M, Mauro C, Hamilton A et al. *JAMA Psychiatry* 2020;77:165-71.
5. US Substance Abuse and Mental Health Services Administration. National survey on drug use and health 2017-18. Rockville: US Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2019.
6. Smart Approaches to Marijuana (SAM). <https://learnaboutsam.org>
7. Smart R, Caulkins JP, Kilmer B et al. *Addiction* 2017;112:2167-77.
8. Arterberry BJ, Treloar Padovano H, Foster KT et al. *Drug Alcohol Depend* 2019;195:186-92.
9. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP et al. *Lancet Psychiatry* 2019;6:427-36.
10. Marijuana Business Daily. Chart: Marijuana store density surpasses Starbucks & McDonald's in many mature cannabis markets. <https://mjbizdaily.com>

DOI:10.1002/wps.20737

(Di Forti M. To legalize or not to legalize cannabis, that is the question! *World Psychiatry* 2020;19:188-189)

Mapear y reducir los riesgos para la salud por la legalización del consumo recreativo de cannabis: una llamada a la sinergia entre investigación y política

En la última década, un creciente número de estudios ha documentado los riesgos del

consumo recreativo del cannabis para la salud¹. Los riesgos a corto plazo incluyen

(pero no se limitan a) problemas de memoria y del rendimiento psicomotor, y conductas

de riesgo como conducir y trabajar en estado de ebriedad, lo que puede provocar accidentes automovilísticos y laborales. Los riesgos a largo plazo incluyen resultados adversos para la salud física (por ejemplo, problemas respiratorios, cáncer testicular y desarrollo anormal del feto), deterioro del rendimiento cognitivo y bajo rendimiento académico, cambios en la integridad cerebral², trastornos mentales (por ejemplo, psicosis, depresión, trastornos de ansiedad y trastorno bipolar), así como trastornos por consumo de cannabis. Hay evidencia emergente que demuestra que el consumo de productos derivados del cannabis de alta potencia, a diario o casi a diario, y una edad más temprana de inicio en el consumo de cannabis exacerba los resultados adversos para la salud en consumidores de cannabis recreativo³.

Hall y Lynskey⁴ describen varios cambios en la salud pública que se han producido en Estados Unidos tras la legalización del consumo recreativo de cannabis. Los productos derivados del cannabis son más potentes, más económicos y más accesibles para adultos. Los adultos están aumentando el consumo de la droga y, actualmente, la mayoría la consumen a diario. En los servicios de urgencias se ha informado de más casos y hospitalizaciones relacionados con el cannabis en adultos, pero también en adolescentes y niños. Una revisión detallada de estudios recientes muestra que la legalización del consumo recreativo de cannabis plantea desafíos para la salud pública (en gran parte no resueltos). Pero, ¿proporcionan estas encuestas datos suficientes que muestren “el panorama completo” hasta ahora?

Hay tres motivos por los cuales este puede no ser el caso. Primero, es difícil mapear los efectos sobre la salud de los modelos regulatorios existentes sobre el cannabis, ya que tienen un contenido e implementación heterogéneos y cambia a diferente ritmo en diferentes regiones. Esta variabilidad de condiciones dificulta la interpretación de las tendencias de los cambios en los productos derivados del cannabis, los niveles de consumo y los problemas de salud relacionados con el cannabis dentro de un estado y dificulta las comparaciones entre jurisdicciones⁵.

Segundo, la legalización está conduciendo a un mercado de cannabis dinámico y amplio en Estados Unidos. Hay muchos productos nuevos disponibles (por ejemplo, comestibles, aceites, infusiones, vapores, líquidos, toques, cannabis cultivado en el domicilio). No hay una orientación, supervisión o control consistente de su distribución y venta⁵. Por consiguiente, el control del con-

tenido, calidad, etiquetado y embalaje de los productos es irregular. No existe una medida consensuada consistente para evaluar y comparar sistemáticamente sus propiedades (por ejemplo, tamaño de la porción, potencia y modo de administración). En consecuencia, en gran parte se desconocen los riesgos para la salud de los nuevos productos de cannabis.

En tercer lugar, se carece de mediciones “gold standard” de exposición al cannabis. Décadas de investigación sobre el consumo de cannabis y los daños relacionados (y beneficios) se han basado en medidas de exposición heterogéneas y, a menudo, algo superficiales, por ejemplo, definición binaria de usuario frente a no usuario que no distingue usuarios diarios dependientes de usuarios ocasionales sin problemas. La investigación carece de detalles con respecto a qué productos de cannabis se utilizan (por ejemplo, toques, comestibles, líquidos), cómo se administran (por ejemplo, porros, pipas de agua), y niveles de exposición (por ejemplo, frecuencia, cantidad).

Además, las encuestas en hogares han estado evaluando la prevalencia del consumo de cannabis, el consumo excesivo y los daños relacionados en muestras normativas. No han logrado representar a las poblaciones de difícil acceso que podrían ser más vulnerables a los riesgos adversos para la salud del consumo de cannabis (por ejemplo, grupos socialmente desfavorecidos o marginados).

En resumen, la evidencia sobre el riesgo para la salud que comporta legalizar el consumo recreativo de cannabis sigue siendo inadecuada. Existe una necesidad urgente de una mejor evaluación de los nuevos desafíos (y recursos) para la salud pública. Pero, ¿cómo se puede mejorar la situación? Necesitamos visualizar una mejor vigilancia de los riesgos relacionados con el cannabis en las jurisdicciones que legalizaron el cannabis para uso recreativo -y otros. Por este medio, se sugieren varias estrategias de salud pública.

En primer lugar, necesitamos crear un marco de referencia global. Para mapear sistemáticamente los marcos regulatorios, mercados de cannabis, tendencias en el consumo de cannabis y consecuencias adversas para la salud, las sociedades necesitarán tiempo y recursos económicos. Los gobiernos pueden beneficiarse de una estrategia de múltiples pasos a la hora de establecer sistemas sistemáticos de vigilancia del cannabis. En un primer paso, pueden utilizar información de recursos existentes, como conjuntos de datos ya disponibles⁶. A medio plazo, se podrían realizar encuestas a gran escala dentro y entre jurisdicciones internacionales

con diferentes estados legales respecto al cannabis. A largo plazo, se pueden realizar encuestas longitudinales en varios países utilizando herramientas de prueba consistentes (“gold standards”) para vigilar diferentes marcos regulatorios.

En segundo lugar, necesitamos involucrar a los jugadores clave, para cerrar la brecha entre ciencia y política. Redes internacionales de científicos, partes interesadas (por ejemplo, profesionales médicos, agencias gubernamentales, organismos de salud pública, grupos de defensa) y las autoridades responsables de formular políticas deberían unirse y diseñar en conjunto las medidas de referencia estándar (“gold standard”) tan necesarias sobre la exposición al cannabis. Para mantenerse al día con los nuevos desafíos y recursos de los mercados de cannabis, rápidamente cambiantes, es necesario desarrollar nuevas herramientas para evaluar las propiedades y los efectos desconocidos para la salud de los nuevos productos del cannabis.

En tercer lugar, debemos utilizar los indicadores clave disponibles. Por ejemplo: a) características sociodemográficas de los consumidores (como edad, género, estatus socioeconómico) e índice socioeconómico del área donde se vende cannabis; b) marco regulatorio; c) prevalencia y patrones de consumo de cannabis, incluyendo percepciones de riesgo; d) consumo problemático del cannabis; e) resultados adversos (por ejemplo, problemas por exposición aguda, accidentes automovilísticos, accidentes laborales, llamadas a centros de control de intoxicaciones, problemas mentales y físicos o sociales); y f) demanda de tratamiento (por ejemplo, visitas al servicio de urgencias, tratamiento ambulatorio, ingresos hospitalarios).

Las encuestas en casas y escuelas secundarias se pueden utilizar para obtener datos representativos de la población⁷. Se podría utilizar también información de colegios, universidades y centros de trabajo, del sistema de justicia penal, servicios de urgencias, así como de los servicios de salud mental y adicciones. Obtener información sobre poblaciones marginadas o de difícil acceso será más problemático. Es necesario desarrollar nuevas estrategias de búsqueda innovadoras, que van a requerir recursos económicos adicionales.

En cuarto lugar, necesitamos desarrollar nuevos indicadores clave. Es importante monitorear los amplios mercados de cannabis generales y obtener información sobre las propiedades de los nuevos productos del cannabis. Se necesitan nuevos instrumentos de evaluación para valorar los tipos, características y formas de los productos del

cannabis; potencia (contenido de tetrahidrocannabinol), precio, responsabilidad por adicción y resultados adversos para la salud. Como sugieren Hall y Lynskey, también se deben vigilar los volúmenes de venta.

Finalmente, la investigación sobre cannabis debería convertirse en una prioridad. El cannabis es la droga controlada de mayor consumo en todo el mundo, pero sigue estando poco estudiada. Para ponerse al día con los nuevos desafíos de salud pública que plantea el cambio de las regulaciones sobre el cannabis, se necesita más investigación. Se requerirán presupuestos para investigación significativamente más elevados, a fin de obtener estudios de gran calidad, independientes de la expansión de la industria del cannabis. Para facilitar la investigación, será necesario derribar las

barreras regulatorias a fin de poder realizar estudios experimentales.

En conclusión, hay evidencia emergente sobre los riesgos relacionados con el cannabis, pero el conocimiento sobre los efectos de la legalización del consumo recreativo de cannabis todavía se encuentra en una etapa embrionaria. Científicos, partes interesadas y los responsables de elaborar políticas deberán unir fuerzas para abordar esta brecha.

Eva Hoch^{1,2}, Valentina Lorenzetti³

¹Cannabinoid Research and Treatment Group, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum der Universität München, Munich, Germany; ²Department of Psychology, Ludwig Maximilian University München, Munich, Germany; ³School of Behavioural & Health Sciences, Australia Catholic University, Fitzroy, VIC, Australia

1. US National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington: National Academies Press, 2017.
2. Lorenzetti V, Chye Y, Silva P et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2019;269:59-71.
3. Hoch E, Bonnet U, Thomasius R et al. Dtsch Arztebl Int 2015;112:271-8.
4. Hall W, Lynskey M. World Psychiatry 2020;19:179-86.
5. Pacula RL, Smart R. Annu Rev Clin Psychol 2017;13:397-419.
6. Ontario Public Health Association. The public health implications of the legalization of recreational cannabis. <https://opha.on.ca>.
7. Melchior M, Nakamura A, Bolze C et al. BMJ Open 2019;9:e025880.

DOI:10.1002/wps.20738

(Hoch E, Lorenzetti V. Mapping and mitigating the health risks of legalizing recreational cannabis use: a call for synergy between research and policy. World Psychiatry 2020;19:189-191)

La legalización del cannabis recreativo representa una oportunidad para reducir los daños de la industria del cannabis medicinal de Estados Unidos

El ensayo magistral de Hall y Lynskey¹ proporciona una evaluación integral sobre las consecuencias de la legalización del cannabis recreativo en la salud pública, que los sabios responsables políticos tendrán en cuenta al diseñar sistemas regulatorios. Instamos a los responsables de establecer políticas en Estados Unidos a reconocer que la legalización del cannabis recreativo cambia el entorno político de manera que crea una oportunidad importante para la salud pública: limpiar la infrarregulada y a menudo perjudicial industria del cannabis medicinal estadounidense.

La legalización del cannabis medicinal inicialmente surgió como una causa política en California a mediados de la década de 1990. El objetivo explícito de muchos de sus partidarios era allanar el camino para la legalización recreativa al aprovechar, tanto la compasión del público por personas gravemente enfermas, como la confianza pública en la medicina. Por supuesto, algunas personas con enfermedades graves tenían acceso a cannabis medicinal legalizado, y algunos de ellos bien pueden haberse beneficiado de ello. Pero la mayor parte de la base de consumidores “medicinales” eran hombres jóvenes con un largo historial de consumo de cannabis junto a otra serie de drogas². Desde un punto de vista regulatorio, el sistema era medicinal solo de nombre, funcionando en su lugar como una agresivamente comercializada industria de cannabis cuasi recreativo.

California no fue única en este sentido: en muchos estados que están implementando o tienen planeado implementar el cannabis recreativo, los proveedores “médicos” operan ambas líneas de negocio. La mayoría de los estados con cannabis recreativo legalizado tienen, por tanto, una industria médica preexistente que podría compararse con un órgano vestigial, excepto que causa un daño significativo, que incluye, entre otros, los siguientes aspectos.

En primer lugar, a diferencia de una industria verdaderamente médica, la industria del cannabis “medicinal” desarrolla, promueve y vende productos farmacéuticos sin someterlos a la *Food and Drug Administration* (FDA) para su aprobación. Por tanto, los médicos se encuentran en la incómoda posición de comentar con sus pacientes sobre estos productos farmacéuticos sin ninguna garantía de que sean seguros o eficaces. La falta de aprobación y estandarización de la FDA para todos, excepto unos pocos, productos derivados del cannabis, también significa que las prescripciones de los médicos no pueden especificar dosis, frecuencia, vía de administración, potencia o cualquier otro atributo. Esto significa que pacientes vulnerables están siendo inducidos a consumir drogas bajo la falsa creencia de que las protecciones normales que esperan del sistema sanitario están vigentes.

En segundo lugar, la población puede considerar los dispensarios de cannabis como análogos a farmacias, pero no están

sujetos a la regulación que hace beneficiosas a las farmacias. Cualquier consejo escrito de un médico de ninguna manera limita qué productos de cannabis supuestamente medicinales se dispensan a los clientes. El asesoramiento en el punto de venta proviene de “dependientes” sin formación médica. En este papel, a veces ofrecen consejos poco sólidos, como animar a mujeres embarazadas a fumar cannabis³. Tales consejos potencialmente dañinos es más probable que se sigan que si estuviesen en un entorno de venta estrictamente minorista, pues vienen envueltos con apariencia médica.

En tercer lugar, a diferencia de la medicina real, los individuos perjudicados por la industria del cannabis “medicinal” no tienen derecho a indemnización. Si seguir el consejo médico de un facultativo produjese una malformación congénita en un recién nacido, la madre tendría motivos para demandar o solicitar la suspensión de la licencia del médico. Pero los dependientes de los dispensarios de cannabis no tienen licencia médica que revocar y no son responsables, como son los médicos, de los consejos que dan. Del mismo modo, en una industria que vende medicamentos no aprobados por la FDA, no hay forma de que una autoridad retire un producto de todos los estantes si se descubre que produce efectos secundarios perjudiciales.

En cuarto lugar, el etiquetado de productos de cannabis medicinal, a diferencia del etiquetado de medicamentos aprobado

por la FDA, está laxamente regulado y su cumplimiento es mínimo. Estudios de auditoría demuestran que la dosis y el contenido reportados en las etiquetas de productos de la industria del cannabis medicinal, son con frecuencia incorrectos⁴, pudiendo provocar efectos no deseados, como la intoxicación aguda.

En quinto lugar, los productos de cannabis medicinal sin evidencia de efectividad compiten con tratamientos vitales, lo que puede causar muertes innecesarias. Muchas empresas promueven el uso del cannabis para reemplazar la buprenorfina en el tratamiento de la adicción a opioides, a pesar de la evidencia nula de beneficios para el primero y los múltiples estudios clínicos sobre los beneficios de la segunda⁵. Otras compañías con fines de lucro afirman públicamente que la legalización del cannabis medicinal revertirá la epidemia de sobredosis de opioides como estrategia promocional, pese a la evidencia de que no existe tal beneficio a nivel de la población⁶. Igual de trágicos son los informes de algunos oncólogos sobre pacientes con cáncer que abandonan el tratamiento porque han oído que el cannabis medicinal puede curar su enfermedad⁷.

Por último, debido a que el consumo excesivo de cannabis tiene actualmente la impronta cultural de la medicina, los profesionales médicos (en particular los psiquiatras) a menudo luchan para persuadir a los pacientes cuya enfermedad se ve exacerbada por el cannabis, para que reduzca o suspenda su consumo.

Antes de la legalización del cannabis recreativo, los responsables políticos que trataron de abordar problemas como los anteriores a través de una regulación más estricta, se enfrentaron a la oposición de los ambiciosos proveedores de cannabis “medicinal”, arriesgándose a ser retratados como los que privaban de su medicina a legiones de personas desesperadamente enfermas. Sin embargo, con la legalización recreativa realizada, ninguna de estas inquietudes es relevante desde el punto de vista político, permitiendo a los organismos reguladores adoptar medidas como las siguientes.

Primero, los programas de cannabis medicinal deben integrarse en la industria recreativa (como hizo recientemente el estado

de Washington). Para facilitar esto, los estados pueden convertir automáticamente dispensarios médicos con licencia en dispensarios recreativos con licencia. Esto evita que los clientes recreativos utilicen el sistema de cannabis medicinal para evadir impuestos (el cannabis medicinal suele gravarse con una tasa más baja). La combinación de sistemas conserva el acceso al cannabis medicinal para personas realmente enfermas sin someterlas a una falsa promesa potencialmente peligrosa de regulación a un nivel médico y protección del consumidor⁸. También protege la confianza pública en la medicina genuina al no etiquetar una industria infra regulada y con frecuencia insegura como si fuera médica.

En segundo lugar, las comisiones estatales de salud que –para su descrédito– han respaldado indicaciones para el cannabis medicinal sin evidencia (por ejemplo, para el tratamiento del trastorno por uso de opioides⁵) deberían retirar todas esas recomendaciones de inmediato. No deberían hacerse más recomendaciones de ese tipo sin el nivel de evidencia que la FDA exige a las comisiones sanitarias para las recomendaciones de cualquier medicamento.

En tercer lugar, la FDA debería comprometerse sustancialmente más en la retirada de anuncios publicitarios engañosos, la suspensión de licencias de vendedores fraudulentos y llamando la atención sobre productos peligrosos y mal etiquetados, como hacen para las industrias genuinamente médicas. Aunque la FDA tiene autoridad para regular las reclamaciones de los operadores de cannabis medicinal, hasta la fecha esa acción se ha limitado a unas pocas empresas entre las centenares que hacen afirmaciones médicas infundadas y perjudiciales. En 2019, la FDA emitió cartas de advertencia a 22 compañías en relación con afirmaciones médicas sin fundamento sobre sus productos (por ejemplo, tratamiento del cáncer de mama, depresión, enfermedad de Alzheimer, ansiedad), y por vender de manera ilegal derivados del cannabidiol⁹. Estas cartas, que proporcionan instrucciones para corregir voluntariamente dicha violación, son un buen comienzo, pero deben fundamentarse lo antes posible sobre normas y consecuencias de toda la industria.

Por último, debe actualizarse el abordaje del cannabis en los planes de estudio

de las facultades de medicina para reflejar cómo la legalización puede repercutir en la salud del paciente –desde reducir algunas consecuencias sociales del consumo, hasta tomar decisiones y tener conversaciones análogas a las relativas a alcohol y tabaco durante el embarazo.

Ninguno de estos pasos regulatorios amenazaría el acceso de personas realmente enfermas al cannabis. De hecho, protegerían mejor a esas personas al someter los tratamientos a base de cannabis a las mismas normas de seguridad y eficacia que el resto de medicamentos. Algunos elementos en la industria del cannabis medicinal en Estados Unidos adoptarán las reglas y normas del resto de la medicina. Dichos actores éticos deberían ser bienvenidos, con licencia y permiso para proporcionar servicios. Pero al resto de la industria ya no se le debe otorgar el estatus y la confianza de la medicina sin los estándares éticos, científicos y profesionales de los que se deriva ese estatus y confianza.

Keith Humphreys^{1,2}, Chelsea L. Shover²

¹Veterans Affairs Health Care System, Palo Alto, CA, USA; ²Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

K. Humphreys ha estado apoyado con becas de US Veterans Health Administration y el Wu Tsai Neurosciences Institute. C.L. Shover está financiada por el National Institute on Drug Abuse (beca no. T32 DA035165). Los puntos de vista expresados aquí son responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan las posturas políticas de sus empresas.

1. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020; 19:179-86.
2. O’Connell TJ, Bou-Matar CB. *Harm Reduct J* 2007;4:16.
3. Dickson B, Mansfield C, Guaihi M et al. *Obstet Gynecol* 2018;131:1031-8.
4. Vandrey R, Raber JC, Raber ME et al. *JAMA* 2015;313:2491-3.
5. Humphreys K, Saitz R. *JAMA* 2019;321:639-40.
6. Shover CL, Davis CL, Gordon S et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:12624-6.
7. Abrams D. *San Francisco Medicine* 2016;89:28-9.
8. Shover CL, Humphreys K. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019;45:698-706.
9. US Food and Drug Administration. Warning letters and test results for cannabidiol-related products 2019. <https://www.fda.gov>.

DOI:10.1002/wps.20739

(Humphreys K, Shover CL. Recreational cannabis legalization presents an opportunity to reduce the harms of the US medical cannabis industry. World Psychiatry 2020;19:191–192)

Cannabis y salud pública: un experimento global sin control

Cada pocas semanas, se publican nuevos hallazgos sobre los efectos de legalizar el consumo recreativo de cannabis. Por consiguiente, la revisión de Hall y

Lynskey¹ –o cualquier revisión al respecto– solo puede proporcionar un resumen preliminar de la evidencia obtenida hasta la fecha.

Analizando los efectos de la legalización sobre la salud pública, dos indicadores aparentemente fáciles pueden ser la prevalencia y los patrones de consumo de cannabis, ya

que ambos están potencialmente vinculados a problemas de salud y sociales en presencia o ausencia de legalización². Sin embargo, la fuente principal de ambos indicadores son las encuestas, con sus serias limitaciones, ya que las encuestas de hoy en día no están basadas en marcos de muestreo representativos ni en altas tasas de respuesta. Además, en el caso del cannabis, estamos lidiando con una sustancia (anteriormente) ilícita y estigmatizada, lo que dificulta aún más las comparaciones a lo largo del tiempo. Aquí se necesitan medidas más fiables, como los análisis de aguas residuales, pero estas medidas no permiten evaluar los patrones de consumo o los comportamientos individuales.

Hay buenos indicios de que los ingresos hospitalarios (servicios de urgencias, salas psiquiátricas) relacionados con el cannabis han aumentado en los estados de EE.UU. en que se ha legalizado, posiblemente favorecido por un aumento del consumo frecuente. Además de seguir monitoreando estas tendencias en daños, Hall y Lynskey¹ sugieren rastrear la demanda de tratamiento para permitir una evaluación a corto plazo de los efectos de la legalización. Sin embargo, como reconocen los autores, hay muchos factores de confusión determinantes que intervienen en tales evaluaciones, incluyendo el acceso y disponibilidad de tratamiento, coerción, potencia de los productos, consumo de cannabinoides sintéticos, comportamiento de búsqueda de ayuda, estigmatización y percepción pública del consumo de cannabis y problemas asociados. Por ejemplo, pese a la liberalización del cannabis en Canadá, con incrementos de su consumo durante los últimos años, ha habido una disminución en las tasas de tratamiento, en parte porque la liberalización parece haber llevado a umbrales más altos para la búsqueda de tratamiento, ya que el uso *per se* ya no se considera problemático³. Mientras no se puedan desentrañar estos factores de confusión determinantes, los datos de la demanda de tratamiento probablemente no deberían utilizarse como indicador para evaluar los efectos de la legalización en la salud pública.

Tampoco estamos de acuerdo con la afirmación de que es demasiado pronto para evaluar las consecuencias de la legalización en el sistema legal. No vemos por qué se pueden evaluar otros dominios ahora, pero no este, que se ha presentado como el principal argumento por los opositores a la prohibición, y que podría medirse fácilmente.

Sin embargo, hay algunas limitaciones generales en cualquier evaluación en este momento, especialmente porque las circunstancias asociadas con la legalización pare-

cen estar cambiando con rapidez. En otras palabras, la legalización no es un fenómeno claramente definido, porque adopta infinidad de formas en un espectro que fluctúa desde el control estricto hasta los mercados abiertos, incluso en un mismo país (como en EE.UU. o Canadá, donde los estados o provincias deciden sobre la implementación).

Tras analizar la evidencia reunida en EE.UU. hasta ahora, resulta evidente que la mayoría de las evaluaciones no identificarán factores determinantes causales. Por ejemplo, si se encuentra un aumento potencial de muertes por accidentes de tráfico en los estados en que se ha legalizado, puede atribuirse a la “legalización” *per se*, cuando el motivo subyacente puede ser un mayor deterioro de los conductores debido a un mayor consumo de productos de alta potencia -un fenómeno solo acelerado por la legalización.

En consecuencia, identificar agentes y procesos causales plantea desafíos metodológicos que pueden no superarse fácilmente al analizar experimentos naturales a gran escala. Para mejorar la comprensión de los efectos de la legalización, abogamos firmemente por experimentos controlados a pequeña escala, como los propuestos en la ciudad de Berlín, Alemania⁴. Allí, los efectos del acceso legal al cannabis deben estudiarse en una muestra restringida de consumidores registrados, mientras que los consumidores sin acceso legal servirán de control. Estos experimentos -limitados tanto espacial como temporalmente- permitirán a los investigadores examinar con mayor detalle cómo la mayor disponibilidad impacta en los patrones de consumo y en los riesgos relacionados, y por tanto proporcionarán una base de evidencia para formular modelos de regulación a gran escala.

En cualquier experimento, los resultados predefinidos (por ejemplo, cambios en las detenciones relacionadas con el cannabis) pueden ser el centro de atención, pero no deben ignorarse las consecuencias imprevistas. Un buen ejemplo es el aumento espectacular de la exposición a tetrahidrocannabinol (THC) en Norteamérica, impulsado por nuevos productos y modos de administración, que facilitan la ingesta de dosis más elevadas de THC en comparación con, por ejemplo, fumar cannabis.

Específicamente, los cartuchos de aceite pueden contener varios cientos de dosis de THC, y los consumidores habituales pueden utilizar más de estos cartuchos al día. Debido a que estos productos están más ampliamente disponibles en jurisdicciones con acceso legal al cannabis, y dado que el THC se ha vinculado al deterioro cognitivo,

la gravedad del trastorno por consumo y los síntomas psicóticos; se deben evaluar minuciosamente los efectos catalizadores de los mercados de cannabis legal con respecto a la exposición a THC y compararse con los mercados ilegales. Sin embargo, la principal barrera aquí sería obtener estimaciones fiables y comparables para el grupo control (sin acceso legal al cannabis). De nuevo, estas limitaciones metodológicas reiteran la necesidad de experimentos a pequeña escala realizados de manera más tentativa.

La experimentación activa es congruente con la visión de Campbell de una sociedad en experimentación para resolver problemas complejos⁵. Parte de esta visión es un papel más activo para la formulación de políticas, pero también algunos principios empíricos claros para la evaluación. Si experimentos, como la legalización del cannabis, no se ajustan a criterios predefinidos, las sociedades deberían poder adaptarse y cambiar de dirección.

En gran medida independientemente de la evidencia obtenida hasta ahora, las políticas actuales parecen ser finales y unidireccionales: una vez que se sanciona la ampliación del mercado del cannabis a través de políticas más liberales sobre marihuana medicinal o mediante la legalización, las fuerzas del mercado parecen ser los únicos factores que impulsan el curso futuro, y principalmente alimentadas por el deseo de aumentar las utilidades y los valores de los accionistas.

Este desarrollo también se extiende a los países con bajos y medianos ingresos⁶. Tailandia representa un excelente ejemplo. En esta sociedad con una prevalencia de consumo de cannabis inferior al 1%, se introdujo la marihuana medicinal, y el gobierno anunció la futura legalización del consumo recreativo de cannabis basándose en afirmaciones poco realistas de beneficios de ingresos masivos para las familias dedicadas al crecimiento y venta de cannabis a la industria⁶.

Como resultado de estas utopías de mercado, la exploración racional de modelos alternativos de gobierno -más orientados a la salud pública- tiene pocas posibilidades. En esto, Canadá representa un buen ejemplo: lo que comenzó como “legalización con control estricto” ha evolucionado a incrementos rápidos de la disponibilidad y controles más flexibles, liderados completamente por las fuerzas del mercado. Con un mercado legalizado activo, el mercado ilegal sigue prosperando, y no hay indicios de que deje de hacerlo⁷.

Por ejemplo, en la importante revista de Canadá, *Macleans*, un artículo publicado un año después de la legalización, contrastaba

la compra de cannabis legal (con impuestos, más caro, de menor calidad) en una tienda autorizada a considerable distancia con “pedir que me traigan un pedido de la tienda local cercana, sin licencia; aceptan el pago con tarjeta de crédito en la puerta, se pueden canjear puntos de fidelidad, es menos costoso, ¿y la hierba? Bueno, es mejor”⁸. La existencia de tales opciones fue confirmada por la policía federal, que advirtió sobre la continuación de ventas ilegales por justamente esos motivos: entrega a domicilio, opciones de pago con tarjeta de crédito y envíos a todo el país, además de precios con frecuencia significativamente más bajos⁷. No obstante, no ha habido presión por parte del gobierno para hacer cumplir las prácticas comerciales en las opciones legales.

En esta situación, todo lo que parece quedar para la salud pública es documentar

las consecuencias de estos avances. En este sentido, contribuciones como la revisión de Hall y Lynskey¹ son importantes, pero también muestran las dificultades para llegar a conclusiones firmes.

Jürgen Rehm^{1,6}, Jakob Manthey^{6,7}

¹Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ²Institute of Medical Science, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ³Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁴Department of International Health Projects, Institute for Leadership and Health Management, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; ⁵Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁶Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy & Center of Clinical Epidemiology and Longitudinal Studies, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany; ⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy,

University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

1. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020;19:179-86.
2. Fischer B, Russell C, Rehm J et al. *J Public Health* 2019;41:412-21.
3. Imtiaz S, Kurdyak P, Samokhvalov AV et al. *CMAJ Open* 2018;6:E495-501.
4. Manthey J, Kalke J, Rehm J et al. *F1000Research* 2020;9:201.
5. Campbell DT. *Am Psychol* 1969;24:409-29.
6. Rehm J, Elton-Marshall T, Sornpaisarn B et al. *Int J Drug Policy* 2019;74:47-51.
7. Owrn K. One year in, legal Canadian pot fails to match the hype. Bloomberg, October 15, 2019.
8. Robertson K. How not to legalize weed. *Ma-clean's*, October 17, 2019.

DOI:10.1002/wps.20740

(Rehm J, Manthey J. Cannabis and public health: a global experiment without control. World Psychiatry 2020;19:192-194)

Reflexiones sobre la legalización del cannabis y la equidad social

Hall y Lynskey¹ destacan varios resultados que se han presentado en los debates sobre políticas en torno al cannabis y señalan correctamente que dichos resultados estarán en función del tipo de legalización que se implemente. Cabe esperar que su excelente revisión sobre la evidencia emergente acerca de cómo el enfoque comercial influye en los resultados sanitarios, aportará información para futuros debates en Estados Unidos y otros lugares.

Un resultado relacionado que cada vez recibe más atención en estos debates es si se puede utilizar la legalización de cannabis para promover la equidad social y ayudar a las comunidades de color que han estado y están desproporcionadamente afectadas por la prohibición. De hecho, en un tiempo en que algunos en Estados Unidos están discutiendo las reparaciones y cómo reconocer y abordar el hecho de que la economía en el país se había levantado sobre la esclavitud, este es un tema particularmente importante a considerar.

Los arrestos por cannabis han caído espectacularmente en los estados donde se ha legalizado, aunque en algunos lugares ya estaban disminuyendo antes del cambio de política^{2,3}. En general, se está deteniendo a menos personas de color a causa del cannabis en los estados que se ha legalizado, pero esto no significa que la legalización vaya a eliminar las discrepancias raciales y étnicas en las detenciones por cannabis³.

Tener antecedentes penales tiene implicaciones para la salud y el bienestar económico y, en Estados Unidos, hay conse-

cuencias adicionales asociadas a los delitos por drogas en los antecedentes penales⁴. Por ejemplo, en algunos lugares, un delito relacionado con el cannabis puede dificultar el acceso a viviendas públicas o a trabajar en la industria recién legalizada. Aunque los primeros esfuerzos por legalizar el cannabis en Estados Unidos no abordaron directamente la eliminación de antecedentes penales, las jurisdicciones pronto comenzaron a facilitar a las personas eliminar estos delitos por cannabis de sus antecedentes⁵. En algunos lugares han ido más allá al eliminar automáticamente estos delitos.

Más allá de los problemas con la penalización, un número creciente de jurisdicciones de EE.UU. están implementando programas de equidad social que dan preferencia a licencias comerciales para personas de comunidades desproporcionadamente afectadas por la prohibición del cannabis⁵. Algunos de estos programas también proporcionan asistencia técnica a quienes son nuevos en el proceso de iniciar y desarrollar un negocio. También hay algunos esfuerzos que apuntan directamente a los ingresos fiscales del cannabis para apoyar a estas comunidades. Por ejemplo, un suburbio de Chicago (Evanston) recientemente anunció que planea reservar algunos de sus ingresos por impuestos al cannabis para ayudar a financiar su nuevo programa de reparaciones locales para afroamericanos.

Aunque es prematuro evaluar la efectividad de estos esfuerzos, su utilidad debe tenerse en cuenta en el contexto de las realidades económicas de la legalización del can-

nabis, especialmente a medida que se desarrollan en Estados Unidos. En teoría, hay múltiples razones por las cuales la legalización reducirá la producción de cannabis y los costos de distribución, que a su vez puede influir en los precios^{5,6}. En primer lugar, la legalización reduce el riesgo de arresto de los vendedores, lo que disminuye la prima de riesgo que deben pagar. En segundo lugar, las “consecuencias estructurales de la ilegalidad” crean ineficiencias que dejarían de existir en un mercado legal⁷. En tercer lugar, las compañías pueden aprovechar las economías de escala crecientes si se permiten grandes producciones. En cuarto lugar, con la legalización será más fácil que los productores y procesadores se beneficien de las mejoras tecnológicas. Con la disminución de los costos en un mercado competitivo, esperaríamos que se redujeran los precios.

Grandes caídas en los precios del cannabis pueden afectar los ingresos de gobiernos y empresas, lo que a su vez puede afectar los esfuerzos para promover la equidad social. Si los impuestos al cannabis se establecen en función de su precio (por ejemplo, Washington aplica un impuesto especial del 37% a las compras minoristas), y el precio disminuye, también lo harán los ingresos fiscales disponibles para los programas de equidad social (aunque esto podría compensarse con un aumento en las ventas totales de cannabis). Las caídas de precios también pueden dificultar que las pequeñas empresas sigan siendo competitivas con las grandes empresas. En consecuencia, dar preferencia de licencia a una pequeña empresa que no

tenga muchas posibilidades en un mercado comercial poco regulado podría ser contra-productivo. Podría ser que algunas personas quedaran en peores condiciones que si invirtieran su dinero en otra cosa.

Esta no es una inquietud teórica. Hall y Lynskey señalan que los precios del cannabis ya están disminuyendo en los lugares en que se ha legalizado. Además, en estados en que se legalizó inicialmente como Washington, hay informes de que pequeños negocios de cannabis que cierran o son comprados con un descuento considerable por compañías más grandes⁸.

Aunque un número creciente de estados de EE.UU. están creando esquemas comerciales de cannabis, esta actividad sigue siendo ilegal de acuerdo con la ley federal. Entre otras consecuencias, la prohibición federal está evitando que algunas de las mayores corporaciones, incluyendo empresas relacionadas con alcohol y tabaco, se involucren en la industria. La legalización federal en Estados Unidos podría hacer que los precios del cannabis toquen fondo, especialmente si se permiten importaciones y Amazon puede hacer las entregas. Esto dificultará aún más que los negocios pequeños compitan.

Sin embargo, hay muchas estrategias para la legalización^{5,6}. Hall y Lynskey mencionan algunas, como un monopolio gubernamental de la producción y la venta de cannabis. Las tiendas gubernamentales podrían desempeñar un papel importante en promover la equidad social, si se asignan concienzudamente los ingresos. Dado que el gobierno fijaría el precio en vez del mercado, esto podría evitar as grandes caídas de precios. Además, este

enfoque permitiría al gobierno mantener los ingresos en vez de destinarlos a empresas que maximicen las ganancias. Si un cierto porcentaje de estos ingresos se asignara a programas basados en la evidencia para fortalecer el bienestar de individuos históricamente afectados, esto podría ayudar a mejorar las condiciones económicas.

Podría haber otras ventajas para la equidad social y la salud pública en la estrategia de monopolio por el gobierno. Además de estabilizar precios e ingresos, sería más fácil limitar los tipos de productos y controlar el marketing en Estados Unidos con este enfoque versus el modelo comercial⁶. Asimismo, las tiendas de licores tienden a concentrarse en comunidades minoritarias, y alguna evidencia sugiere que esto está sucediendo con las tiendas de liquidación del cannabis⁹. La cuidadosa ubicación de las tiendas minoristas operadas por el estado, podría evitar este tipo de concentración depredadora.

Por supuesto, es posible otorgar preferencias para la licencia y reservar ingresos fiscales para programas que apoyen la equidad social; no son mutuamente excluyentes. Sin embargo, dada la disminución de los precios y el dominio del modelo comercial con fines de lucro en las discusiones de política de los Estados Unidos, no está claro si estas preferencias para la licencia finalmente tendrán el efecto deseado.

Aplaudimos a los servidores públicos que han trabajado duro para implementar programas de equidad social en lugares que han legalizado el cannabis. Nuestra esperanza es que las jurisdicciones que consideren alternativas a la prohibición

del suministro de cannabis y que busquen mejorar los resultados de equidad social —y salud pública— no limiten sus discusiones al modelo “con fines de lucro con preferencia en la licencia”. Alentamos a estas jurisdicciones a considerar los pros y contras de varias opciones de legalización, así como a utilizar la creciente evidencia sobre la economía de la legalización para implementar un enfoque que tenga más probabilidades de tener éxito en sus objetivos sociales y económicos.

Beau Kilmer¹, Erin Kilmer Neel²

¹RAND Drug Policy Research Center, Santa Monica, CA, USA; ²Beneficial State Foundation, Oakland, CA, USA

1. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020; 19:179-86.
2. Pardo BP, Kilmer B, Pacula RL. Monitoring and evaluating changes in cannabis policies: insights from the Americas. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2020.
3. Firth CL, Maher JE, Dille JA et al. *Subst Use Misuse* 2019;54:1582-7.
4. Iguchi MY, Bell J, Ramchand RN et al. *J Health Care Poor Underserved* 2005;16:48-56.
5. Kilmer B. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019; 45:664-72.
6. Caulkins JP, Kilmer B, Kleiman MA et al. Considering marijuana legalization: insights for Vermont and other jurisdictions. Santa Monica: RAND, 2015.
7. Reuter P. *Disorganized crime. The economics of the visible hand.* Cambridge: MIT Press, 1983.
8. Kleiman MAR, Hampsher SC, Davenport S et al. Interviews with cannabis licensees in Washington State. Cambridge: BOTEC, 2018.
9. Shi Y, Meseck K, Jankowska MM. *J Addict* 2016;2016:7193740.

DOI:10.1002/wps.20741

(Kilmer B, Kilmer Neel E. Being thoughtful about cannabis legalization and social equity. World Psychiatry 2020;19:194-195)

Los efectos de la legalización del cannabis recreativo pueden depender del modelo político

Desde 2012, cuando Colorado y el estado de Washington abrieron el camino para legalizar el cannabis con fines recreativos, la tendencia ha seguido creciendo. En 2013, Uruguay se convirtió en el primer país en legalizar todo el proceso: desde la producción hasta la distribución, comercialización y consumo. Canadá le siguió en 2018. Para enero de 2020, en 11 estados de EE.UU., Uruguay y Canadá, los adultos tenían acceso legal al cannabis recreativo; y en otros países se ha comenzado el proceso de legalización o el debate en torno al mismo, como es el caso de Luxemburgo y Nueva Zelanda.

Cada una de estas experiencias de legalización del cannabis es diferente de las demás¹. La legalización en EE.UU. y Canadá ha seguido un modelo profundamente

comercial, mientras que la legalización en Uruguay está fuertemente regulada y controlada por el gobierno². Incluso en Canadá, existen diferencias significativas en el conjunto de reglas que cada provincia ha optado por seguir durante el proceso de legalización. Por ejemplo, en algunos territorios canadienses, la edad mínima para el consumo es de 18 años, mientras que en otros es de 21.

Las características de cada modelo político de legalización pueden tener un impacto diferente en los resultados esperados. Algunas políticas regulatorias pueden incrementar determinados efectos adversos de la legalización, mientras que disminuyen otros impactos negativos. Por ejemplo, la legislación uruguaya sobre el cannabis prohíbe la venta de productos comestibles de

cannabis, lo que podría reducir las intoxicaciones en menores, pero aumenta el porcentaje de usuarios que fuman cannabis.

Por lo tanto, es importante comparar los efectos de los diferentes modelos de legalización del cannabis y no asumir que todas las experiencias producirán los mismos resultados. En otras palabras, es importante aprovechar la variación existente en el diseño de políticas. La forma en que se regula puede tener diferentes efectos sobre la salud pública y los otros objetivos para los cuales se ha concebido la política³.

El trabajo de Hall y Lynskey⁴ menciona varias formas de evaluar el impacto en la salud pública que comporta la legalización del consumo del cannabis recreativo, con base en la experiencia estadounidense. Los

autores aportan una contribución muy significativa al debate emergente sobre la importancia de llegar a un acuerdo en un grupo de indicadores que hay que monitorear, posiblemente integrándolos en un índice para medir su impacto global en la salud pública⁵.

También recomiendan que la evaluación analice los resultados a corto plazo pero también a largo plazo. Por ejemplo, señalan que la legalización podría “permitir a más adultos el consumo de cannabis durante un periodo más prolongado de sus vidas”. Será necesario hacer un seguimiento del impacto de este consumo prolongado en las muertes y lesiones por accidentes automovilísticos, así como en las consultas en los servicios de urgencias relacionadas con el consumo de cannabis. Los autores también llaman la atención sobre la posibilidad de que la legalización del cannabis se convierta en una política nacional federal en Estados Unidos, lo que reducirá los precios del cannabis, puesto que la industria del cannabis tratará de aumentar las utilidades incrementando el tamaño del mercado.

A fin de evaluar el impacto de las experiencias actuales de legalización, es crucial medir sus efectos tanto en la salud pública como en la penalización de los consumidores y los contactos con actividades ilegales. El modelo de regulación del cannabis uruguayo es una opción intermedia entre la prohibición y la comercialización, en la que el gobierno impone regulaciones estrictas a los consumidores: registro obligatorio, cantidad máxima de cannabis por usuario (40 g por mes y 480 g por año), sin publicidad, sin venta a turistas y no se permiten productos comestibles. Estas restricciones fueron planeadas para controlar el consumo y lograr el objetivo de regulación en salud pública.

El modelo uruguayo orientado al gobierno con regulaciones estrictas ha tenido un impacto positivo en el control de calidad de la sustancia, así como en reducir el contacto de los consumidores con actividades ilegales. Los datos disponibles sobre los consumidores frecuentes de cannabis indican que los uruguayos abandonaron el *prensado*, un cannabis de baja calidad que se vendía ilegalmente y cambiaron al uso de flores. Asimismo, redujeron sus contactos con distribuidores y puntos de venta ilegales. En ese sentido, en Uruguay, la regulación hizo que el consumo de cannabis sea más seguro que antes⁵. Sin embargo, las mismas restricciones podrían haber mantenido vivo el mercado negro, pues muchos usuarios rechazan el registro.

Entre los objetivos que persigue la legalización del cannabis, se menciona con frecuencia minimizar el consumo juvenil (véase, por ejemplo, la Ley Canadiense del Cannabis⁶). En Uruguay, en este momento no hay evidencia sobre el impacto de la legalización en el consumo juvenil, tras la investigación de un grupo control, pero el consumo de cannabis entre jóvenes había estado aumentando antes de 2013, y la tendencia parece haberse mantenido casi igual tras la legalización⁷. Independientemente de la evidencia, ¿por qué deberíamos esperar una reducción del consumo entre adolescentes con la legalización? Se podría argumentar que, aunque los menores de edad no tienen acceso legal, es probable que el aumento de la accesibilidad al cannabis favorezca un mayor consumo juvenil.

Hall y Lynskey resaltan la importancia de evaluar los efectos de la legalización del cannabis en la salud pública. Añadiría que es esencial evaluar los efectos de las diferentes

políticas de legalización en todos los resultados que pretenden alcanzar, teniendo presente que cada modelo de legalización podría mejorar algunos resultados y empeorar otros.

Para hacer eso, es esencial el financiamiento para obtener datos de buena calidad y llevar a cabo investigaciones que incluyan grupos de control. Sería extremadamente útil llegar a acuerdos sobre qué indicadores deberían controlarse, pues ello permitiría la recolección de datos comparables en los diferentes territorios en los que está teniendo lugar la legalización. Al hacerlo, podremos evaluar el impacto de diferentes estrategias políticas y contribuir a un debate más basado en la evidencia sobre las ventajas y desventajas de cada modelo.

Rosario Queirolo

Universidad Católica del Uruguay, Montevideo, Uruguay

1. Pardo B. *Int J Drug Policy* 2014;25:727-35.
2. Cerdá M, Kilmer B. *Int J Drug Policy* 2017;42:118-20.
3. Kilmer B, Pacula RL. *Addiction* 2017;112:1128-35.
4. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020;19:179-86.
5. Fischer B, Russell C, Rehm J et al. *J Public Health* 2019;41:412-21.
6. Queirolo R. In: Decorte T, Lenton S, Wilkins C (eds). *Legalizing cannabis. Experiences, lessons and scenarios*. Abingdon-on-Thames: Routledge, 2020.
7. Government of Canada. *Cannabis Act*. Ottawa: Department of Justice, 2018.
8. Observatorio Uruguayo de Drogas. *VI Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas, 2016*. Montevideo: Junta Nacional de Drogas, 2016.

DOI:10.1002/wps.20742

(Queirolo R. *The effects of recreational cannabis legalization might depend upon the policy model*. *World Psychiatry* 2020;19:195-196)

Legalización del consumo recreativo de cannabis: un prometedor viaje hacia lo desconocido

Existen muchos argumentos a favor de la legalización del consumo recreativo de cannabis. La legalización elimina los incentivos para que participen organizaciones criminales, permite el control de calidad, aumenta los ingresos fiscales y facilita a los investigadores recopilar y analizar datos de alta calidad.

Hall y Lynskey¹ ofrecen un panorama interesante sobre las consecuencias para la salud pública de la legalización del consumo recreativo del cannabis. Con esta legalización, algunos estados de EE.UU. se han convertido en pioneros en política

internacional sobre cannabis. En lo que respecta a la investigación y la política, hay dos temas principales: cómo la legalización afecta al consumo de cannabis y cómo el consumo de cannabis afecta la salud. Mi interpretación del trabajo de Hall y Lynskey es que hay bastantes incertidumbres con respecto a ambos aspectos.

Desde el punto de vista de la investigación, cualquier estudio que tenga como objetivo investigar los factores determinantes y las consecuencias del consumo de cannabis se ve obstaculizado por la falta de una configuración experimental adecuada.

Es difícil imaginar la investigación sobre la legalización del consumo de cannabis, o el mismo consumo de cannabis, a través de un ensayo controlado aleatorizado. Hasta donde tengo entendido, solo se dispone de uno de estos estudios². Este fue realizado durante un periodo de 98 días en Toronto, Canadá, y tuvo como objetivo explorar la relación entre el consumo de cannabis y el comportamiento en el ámbito laboral.

Los participantes fueron reclutados de entre voluntarios que habían estado consumiendo cannabis durante aproximadamente dos años. Durante el experimento, los par-

participantes podían obtener ingresos tejiendo cinturones de faja en telares manuales. Se midió el comportamiento en el lugar de trabajo, así como la producción diaria, tiempo de trabajo diario y producción por hora. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo experimental o a un grupo control. Los del grupo experimental tenían que fumar dos cigarrillos diarios, cada uno de los cuales contenía 8 mg de tetrahidrocannabinol (THC). Para ellos se legalizó el consumo de cannabis, así que se les permitió comprar un número ilimitado adicional de cigarrillos de cannabis a bajo precio. Los del grupo control no tenían que fumar cigarrillos de cannabis. Tenían disponibles estos cigarrillos para la compra, pero contenían una cantidad de THC sustancialmente menor. Se pudieron sacar dos conclusiones principales del experimento. En primer lugar, la legalización no resultó en niveles sustancialmente más elevados de consumo de cannabis. En segundo lugar, las grandes dosis programadas de cannabis no tuvieron efectos adversos en ninguna medida de producción.

Este estudio fue limitado debido al peculiar diseño y a la breve duración del experimento, y también porque los efectos se midieron en términos de comportamiento en el lugar de trabajo en vez de sobre la salud mental. En lo que respecta a los efectos sobre la salud mental, otra cuestión que complica la situación es el problema de la medición, en relación con los resultados a medir y los instrumentos de evaluación a utilizar³.

Al considerar los efectos de legalizar el consumo recreativo de cannabis, es importante tener presente que la decisión inicial para que el cannabis fuera ilegal no estuvo bien motivada. Al parecer, fue Egipto el que puso el cannabis en la agenda internacional de la Liga de las Naciones. Sin embargo, el conocimiento médico sobre la relación entre el consumo de cannabis y los problemas de salud mental se basó, en ese momento, en supuestos más que en pruebas⁴. La “evidencia” principal parece

haberse basado en entrevistas con pacientes en un hospital para enfermos mentales. De cualquier manera, en ese estudio, la prohibición de cannabis se consideró imprudente, debido a que “su lugar podría ser ocupado por otro agente eufórico, probablemente el alcohol”, y se pensaba que el alcohol era una “causa fecunda” de locura⁵. Lamentablemente, se ignoró este consejo político, y en la Convención Internacional del Opio en 1925 en Ginebra, se decidió que el cannabis era tan adictivo y peligroso como el opio.

La liberalización del consumo de cannabis puede a veces ser involuntaria. En 2017, se legalizó el cannabis con bajo contenido de THC en Italia como subproducto de una ley que regulaba la producción y comercialización del cáñamo. En consecuencia, el consumo de cannabis *light* (*C-light*) se liberalizó involuntariamente⁶. Esto al parecer afectó tanto el suministro de cannabis ilegal como el uso de medicamentos de prescripción. Con la legalización hubo una reducción de las confiscaciones de cannabis ilegal, lo que sugiere que las organizaciones criminales se vieron afectadas por la legalización involuntaria⁶. La legalización del *C-light* también redujo el uso de medicamentos de prescripción como los ansiolíticos (-11,4%), antipsicóticos (-4,8%), opioides (1,2%) y antidepresivos (-1,2%)⁷. Así, la automedicación del *C-light* al parecer reemplazó en parte el uso de medicamentos de prescripción para tratar síntomas para los cuales el cannabidiol se considera efectivo. Curiosamente, esta sustitución aumentó los costos para los usuarios, pues los medicamentos de prescripción son reembolsados en su totalidad o están sujetos a un pequeño copago, mientras que *C-light* no es barato.

En consecuencia, el cannabis se ha declarado ilegal casi por coincidencia, sin un equilibrio adecuado de los pros y los contras de hacerlo. Su naturaleza ilegal ha dificultado la exploración de su potencial como medicamento. De hecho, el “cannabis se encuentra en una inusual tierra médica de

nadie: ni tiene licencia para la mayor parte de los usos para los que las personas lo quieren, ni está evaluado según los estándares que los pacientes por lo general esperan de los medicamentos”⁸. La cara buena del cannabis es que, en algunos casos, puede sustituir a los medicamentos de prescripción; la cara mala es que en otros casos puede tener efectos negativos para la salud mental. El equilibrio entre estos efectos es imposible de conseguir.

Claramente, la legalización del cannabis tendrá consecuencias complejas para el consumo del cannabis y, por tanto, para la salud pública. Sin embargo, la legalización también brinda oportunidades para comprender mejor cómo el cannabis puede ser beneficioso para la salud mental. De hecho, como plantean Hall y Lynskey, la legalización del consumo recreativo del cannabis en Canadá, Uruguay y varios estados de EE.UU. “es un experimento de política a gran escala cuyos efectos pueden no conocerse durante una década o más”¹. El experimento está ahí porque *ex ante* se esperaba que sus efectos netos fueran positivos. Me inclino a pensar que también *ex post* el experimento resultará exitoso.

Jan C. van Ours

Erasmus School of Economics, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

1. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020; 19:179-86.
2. Kagel JH, Battalio RC, Miles CG. *J Human Resour* 1980;15:373-95.
3. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
4. Kozma L. *Middle East Stud* 2011;47:443-60.
5. Warnock J. *J Ment Sci* 1903;49:96-110.
6. Carrieri V, Madio L, Principe F. *Eur Econ Rev* 2019;113:63-76.
7. Carrieri V, Madio L, Principe F. Do-it-yourself medicine? The impact of light cannabis liberalization on prescription drugs. Heslington: Department of Economics, University of York, 2019.
8. *The Economist*. A global revolution in attitudes towards cannabis is under way. www.economist.com.

DOI:10.1002/wps.20743

(van Ours JC. *Legalizing recreational cannabis use: a promising journey into the unknown. World Psychiatry* 2020;19:196-197)

Evaluación de los efectos del consumo de cannabis sobre la salud pública: ¿puede la legalización mejorar la base de evidencia?

Hall y Lynskey¹ revisan de forma elegante la evidencia sobre los efectos de la legalización del cannabis recreativo. El problema es –como concluyen– que todavía es prematuro llegar a conclusiones. Por consiguiente, lo que importa en lo sucesivo es si habrá suficiente inversión para generar evidencia y poder investigar sobre la aso-

ciación del consumo de cannabis con los daños para la salud y sociales, y el impacto de métodos alternativos de legislar el consumo de cannabis para la prevención de estos daños.

Como predijo Hall en revisiones previas sobre políticas en torno al cannabis y la salud², permitir “el consumo médico” del

cannabis, especialmente en un sistema de salud sujeto a presiones comerciales no bien regulado, era una fina línea divisoria para promover la “despenalización” y la plena legalización. Así quedó reflejado en algunos estados de EE.UU. –antes de la legalización– con el aumento de jóvenes que requerían y obtenían prescripción de

cannabis para controlar complicaciones neuropáticas idiopáticas.

Permitir el consumo médico del cannabis también cuestiona, de manera importante, la postura de muchos políticos y responsables de establecer políticas en otros países –como en el Reino Unido– para no eliminar la sanción penal por posesión de cannabis debido a un “principio de precaución”. Es decir, sigue habiendo suficientes motivos e incertidumbres sobre los riesgos de su consumo para la salud de las personas –sobre todo en relación con casos de psicosis– por lo que el cannabis debería seguir controlándose como una sustancia ilegal perjudicial.

De hecho, la exposición a cannabis está asociada a bajo rendimiento académico (dato que no se resalta en la revisión de Hall y Lynskey)³, drogodependencia, y morbilidad a nivel de salud mental y física. Sin embargo, hay un pequeño estudio o evidencia observacional que indica que la sanción penal evita el consumo de cannabis en la población, y para una minoría significativa de personas –con frecuencia las más vulnerables de la sociedad– ser penalizados por infracciones contra la ley antidrogas disminuye sus futuras oportunidades de empleo, incrementando las desigualdades sociales y sanitarias. Actualmente tenemos la oportunidad de evaluar de forma apropiada qué estrategias tienen más probabilidades de reducir el daño relacionado con el cannabis. Al respecto, nos enfocamos en dos áreas: potencia y experimentos naturales.

Hay evidencia que indica que el consumo de cannabis de mayor potencia está asociado a más riesgos para la salud mental y la dependencia⁴. El incremento observado en el contenido de tetrahidrocannabinol en los estados legalizados es preocupante, pero la legalización no proporciona a los consumidores acceso a información precisa sobre la potencia de los productos que consumen. La mayor precisión en determinar la potencia del cannabis en los mercados legales será vital para mejorar nuestra comprensión sobre la relación entre la potencia del cannabis y la salud mental.

Un efecto de la legalización del cannabis en EE.UU. es la proliferación de diferentes productos, como el cannabis comestible (por ejemplo, ositos de goma, dulces y chocolates) y extractos de cannabis de alta potencia (cera, fragmentos). Estos productos permiten el consumo de cannabis sin necesidad de combustión. En ausencia de estos productos, el cannabis suele consumirse combinado con el tabaco, pudiendo crear confusión sobre la relación entre cannabis y salud mental⁵. Sin embargo, dado que factores como la vía de administración afectarán la biodisponibili-

dad de la droga, es necesario desarrollar una unidad estándar de exposición al cannabis –similar al alcohol– para que podamos comprender mejor y medir los efectos agudos y a largo plazo de la exposición⁶.

Hall y Lynskey sugieren que la legalización ofrece oportunidades para minimizar el acceso de los adolescentes al cannabis. No obstante, como se señaló anteriormente, han aumentado los productos de cannabis (chocolates y dulces) que pueden ser atractivos a los niños, y hay pocos indicios de un descenso en el consumo de cannabis en la adolescencia en los estados donde está legalizado el cannabis. Además, los adolescentes estarán expuestos a mayor publicidad y aceptabilidad social percibida del consumo de cannabis. Dadas las restricciones para la edad de compra (21 años o superior), los adolescentes quedan excluidos de la compra legal, pero seguirá teniendo acceso a un mercado ilegal que ahora puede incluir productos derivados.

Sabemos que los riesgos de dependencia, los problemas de salud mental y los resultados socioeconómicos negativos se asocian con el inicio del consumo de drogas durante la adolescencia, y que la progresión a la dependencia de cannabis se encuadra como parte de un perfil de dependencias a otras drogas y problemas de salud mental⁷. Sin embargo, la regulación del cannabis proporciona nuevas oportunidades para instigar intervenciones de salud pública y campañas de información relacionadas con el cannabis, y controlar el efecto de estas en la prevención de daños entre adolescentes, que son los más vulnerables a desarrollar problemas con su consumo.

Por otra parte, hay oportunidades para la investigación como consecuencia de cambios en la legislación y la política que nos permiten generar mejor evidencia sobre la naturaleza causal de algunas de las asociaciones entre cannabis y resultados negativos, como afectación de la salud mental y alteración de la memoria. Por ejemplo, en EE.UU., donde estados vecinos pueden seguir políticas muy diferentes, han aumentado las condiciones que posibilitan llevar a cabo un experimento natural. Este podría conceptuarse como un estudio cruzado contextual, en el que las características demográficas (u otros posibles factores de confusión) de individuos que optan por el consumo de cannabis en las diferentes regiones pueden diferir a causa de estas diferencias de políticas.

Si se mantienen las asociaciones entre cannabis y sus resultados sobre la salud bajo estas condiciones diferentes, representan una evidencia más sólida sobre la causalidad de las asociaciones observadas.

En cambio, si las asociaciones se observan principalmente en condiciones donde está implantada la prohibición, podría proporcionar evidencia de que algunas de estas asociaciones probablemente se confunden con factores relacionados con la prohibición misma, o con las características demográficas de quien probablemente consumirá cannabis bajo estas circunstancias diferentes.

Hemos argumentado antes que debe haber un mejor uso de métodos alternativos para establecer una asociación causal entre cannabis y salud y otros daños. Un ejemplo puede ser el uso de estudios de aleatorización mendeliana (es decir, estudios basados en polimorfismos genéticos asociados con mediciones de exposición, o “instrumentos genéticos”, que no están sujetos a confusión por otras exposiciones, o sesgo de selección o causalidad inversa)⁸. Hasta ahora no tenemos instrumentos genéticos de dependencia a cannabis y/o consumo peligroso, más allá de las medidas de un primer consumo temprano⁹, pero con la legalización hay oportunidad de generar estudios más extensos sobre fenotipos más enriquecidos de niveles de exposición a cannabis.

Dada la investigación y el debate público en torno a la fuerza de la evidencia sobre los riesgos para la salud pública que conlleva el consumo de cannabis, la comunidad de investigadores puede ahora aprovechar la oportunidad única que representan estos cambios de legislación, y utilizar los resultados para fundamentar los cambios de políticas basadas en la evidencia en el resto del mundo.

Matthew Hickman¹, Lindsey A. Hines¹, Suzie H. Gage²

¹Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK;

²Department of Psychological Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK

1. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020; 19:179-86.
2. Hall W. *Addiction* 2015; 110:19-35.
3. Stiby AI, Hickman M, Munafò MR et al. *Addiction* 2015; 110:658-68
4. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP et al. *Lancet Psychiatry* 2019; 6:427-36.
5. Gage SH, Hickman M, Heron J et al. *PLoS One* 2015; 10:e0122896.
6. Freeman TP, Lorenzetti V. *Addiction* (in press).
7. Hines LA, Morley KI, Strang J et al. *Drug Alcohol Depend* 2016; 160:57-64.
8. Gage SH, Hickman M, Zammit S. *Biol Psychiatry* 2016; 79:549-56.
9. Minica CC, Verweij KJH, van der Most PJ et al. *Addiction* 2018; 113:2073-86.

DOI:10.1002/wps.20744

(Hickman M, Hines LA, Gage SH. Assessing the public health effects of cannabis use: can legalization improve the evidence base?. World Psychiatry 2020;19:197-198)

Asociación de estados precedentes de riesgo de psicosis y trastornos mentales no psicóticos con la incidencia de psicosis clínica en la población general: un estudio prospectivo en la cohorte de NEMESIS-2

Sinan Guloksuz^{1,2}, Lotta-Katrin Pries¹, Margreet ten Have³, Ron de Graaf³, Saskia van Dorsselaer³, Boris Klingenberg¹, Maarten Bak¹, Bochao D. Lin⁴, Kristel R. van Eijk⁵, Philippe Delespaul¹, Therese van Amelsvoort¹, Jurjen J. Luykx^{4,6,7}, Bart P.F. Rutten¹, Jim van Os^{1,5,6,8}

¹Department of Psychiatry and Neuropsychology, School of Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands;

²Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ³Department of Epidemiology, Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht, The Netherlands; ⁴Department of Translational Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁵Department of Neurology, Brain Centre Rudolf Magnus, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁶Department of Psychiatry, Brain Centre Rudolf Magnus, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁷GGNet Mental Health, Apeldoorn, The Netherlands; ⁸Department of Psychosis Studies, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

La validez y la utilidad clínica del concepto de “alto riesgo clínico” (CHR) para la psicosis se han investigado hasta ahora solo en muestras enriquecidas de riesgo en entornos clínicos. En este estudio prospectivo basado en la población, nos enfocamos –por primera vez– en evaluar la tasa de incidencia de psicosis clínica y estimar la fracción atribuible a la población (PAF) de dicha incidencia para los estados precedentes de riesgo de psicosis y diagnósticos de trastornos mentales no psicóticos según el DSM-IV (trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de alcohol y trastornos por consumo de drogas). Todos los análisis se ajustaron con respecto a edad, género y educación. La tasa de incidencia de psicosis clínica fue 63,0 por 100.000 personas/año. El modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado mutuamente indicó que, diagnósticos precedentes de trastornos del estado de ánimo (cociente de riesgo, HR=10,67; IC 95%: 3,12-36,49), estado de alto riesgo de psicosis (HR=7,86; IC 95%: 2,76-22,42) y trastornos por consumo de drogas (HR=5,33; IC 95%: 1,61-17,64), se asociaron a un incremento del riesgo de incidencia de psicosis clínica. De la incidencia de psicosis clínica en la población, un 85,5% (IC 95%: 64,6-94,1) fue atribuible a alteraciones psicopatológicas previas, siendo los factores más importantes los trastornos del estado de ánimo (PAF=66,2; IC 95%: 33,4-82,9), el estado de riesgo elevado de psicosis (PAF=36,9; IC 95%: 11,3-55,1), y los trastornos por consumo de drogas (PAF=18,7; IC 95%: -0,9 a 34,6). Aunque el estado de riesgo elevado de psicosis demostró un riesgo relativamente alto de aparición de psicosis clínica, aun después del ajuste con respecto a otros trastornos mentales, la PAF fue comparativamente baja, dada la baja prevalencia de estados de alto riesgo para psicosis en la población. Estos hallazgos aportan evidencia empírica para la “paradoja de prevención” de la intervención temprana enfocada a individuos con CHR. Una estrategia integral de prevención con enfoque en un espectro psicopatológico más amplio puede ser más eficaz que el abordaje actual centrado en la psicosis para lograr mejoras en la prevención de los trastornos psicóticos en la población.

Palabras clave: Psicosis, riesgo ultraelevado, riesgo clínico elevado, trastornos del estado de ánimo, trastornos por consumo de drogas, intervención temprana, prevención, estados mentales de riesgo.

(Guloksuz S, Pries LK, ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S, Klingenberg B, et al. Association of preceding psychosis risk states and non-psychotic mental disorders with incidence of clinical psychosis in the general population: a prospective study in the NEMESIS-2 cohort. *World Psychiatry* 2020;19:199–205)

La intervención precoz en la psicosis ha sido un campo activo de investigación en el área de la salud mental durante el último cuarto de siglo. Hay evidencia convincente que indica que los servicios especializados en la intervención temprana en los primeros episodios de psicosis conllevan mejores resultados clínicos a corto plazo en todos los dominios medibles en comparación con el tratamiento habitual¹. Además, se ha sugerido que abreviar la duración de la psicosis no tratada consigue un mejor pronóstico del curso de la enfermedad². Por consiguiente, la tendencia es intervenir incluso antes mediante la detección de psicosis en fase preclínica de “riesgo ultraelevado” (UHR), también denominado “riesgo clínico elevado” (CHR).

En la última década, se ha investigado ampliamente la validez y la utilidad clínica del paradigma de CHR en participantes de estudios que buscan ayuda y que son seleccionados como muestras en ámbitos clínicos (muestras enriquecidas de riesgo)³. El paradigma CHR se basa en la frecuencia y gravedad de los síntomas psicóticos positivos para identificar el estado de riesgo y determinar el riesgo de transición a psicosis³.

En los estudios iniciales se comunicaron tasas de transición del 40% en muestras CHR, pero estas tasas disminuían sistemática-

mente a medida que se acumulaban datos en el curso del tiempo; y las estimaciones meta-analíticas recientes muestran menos de la mitad de las tasas comunicadas al principio: 15% durante un periodo medio de 38 meses⁴, o 4,7% al año. Esta reducción considerable de las tasas de transición puede deberse a un efecto de dilución, que deriva de la mayor percepción de estados psicóticos sutiles y del mayor alcance de los servicios de intervención precoz, lo que ha dado lugar a un aumento de las autoderivaciones y, como consecuencia, ha inflado los positivos falsos en muestras CHR más recientes.

Después de nuestros artículos con una perspectiva crítica en torno al concepto CHR^{3,5}, se ha desatado un debate intenso, dividiéndose la polémica en proponentes⁶⁻⁸, oponentes⁹⁻¹² y aquellos con actitudes ambivalentes hacia ese concepto¹³⁻¹⁶.

En paralelo al interés creciente en comprender las etapas tempranas de los trastornos mentales para la oportuna detección y la intervención precoz en entornos clínicos, el fenotipo de psicosis se ha estudiado ampliamente en series de datos de la población general.

Estos estudios epidemiológicos basados en la población han revelado dos hallazgos importantes. Primeramente, las experiencias

psicóticas (PEs) positivas sutiles no son tan infrecuentes como en un tiempo se pensó, con unas tasas de prevalencia que varían entre 5% y 8%¹⁷. En segundo lugar, las PEs se asocian temporalmente a búsqueda de ayuda¹⁸, conducta suicida^{19,20}, funcionamiento deficiente^{21,22}, disminución de la capacidad cognitiva²³, desregulación afectiva y otros múltiples trastornos mentales, que incluyen pero no se limitan al trastorno del espectro de psicosis²⁴⁻²⁶. En este sentido, las PEs en la población general parecen ser clínicamente valiosas como indicador de gravedad, pero no implican especificidad diagnóstica.

Con excepción del estudio transversal BEAR (*Bern Epidemiological At-Risk*), estas dos líneas de investigación –clínica y basada en la población– aún no se han cruzado. Es particularmente relevante la conducta de búsqueda de ayuda de los individuos, que se incluye en el concepto CHR pero no en los estudios de PEs en la población. El estudio BEAR demostró que CHR no es un estado frecuente pero es clínicamente relevante, y se asocia con más probabilidades diagnósticas de trastorno mental presente y de alteración del funcionamiento²⁷. Además, CHR comparte los mismos factores etiológicos con las PEs en estudios de la comunidad y con los trastornos psicóticos en las muestras clínicas, lo que respalda la noción de continuidad etiológica del espectro de psicosis.

Aunque los hallazgos del estudio transversal BEAR esclarecen algunos aspectos de las características del estado de CHR en una muestra epidemiológicamente representativa, el problema central de la progresión de la psicosis en el marco del paradigma de transición de CHR no se ha evaluado longitudinalmente hasta el momento en una cohorte de una población general no sesgada.

En este estudio, nos enfocamos en explorar las nociones de “riesgo” y “transición” en la población general, por primera vez, estimando la fracción atribuible a la población (PAF) de la incidencia de psicosis clínica (la proporción de aparición de psicosis clínica que se hubiese evitado si se hubiesen eliminado los factores de riesgo) para los estados de riesgo de psicosis precedentes y para el diagnóstico de trastornos mentales no psicóticos según el DSM-IV.

MÉTODOS

Cohorte del estudio

El estudio NEMESIS-2 (*Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2*) fue diseñado para investigar prevalencia, incidencia, evolución y consecuencias de los trastornos mentales en la población general holandesa. El estudio fue aprobado por el Comité de Revisión de Ética Médica para las Instituciones de Atención a la Salud Mental, y se obtuvo el consentimiento informado escrito de los participantes en cada ronda^{28,29}.

Se aplicó un procedimiento de muestreo fortuito en múltiples etapas para garantizar la representatividad de la muestra en lo referente a edad (entre 18 y 65 años), región y densidad de la población. Se excluyó a los participantes que no hablaban holandés con fluidez.

La cohorte de NEMESIS-2 incluye cuatro rondas. Los datos iniciales (T0) se evaluaron de 2007 a 2009, y fueron objeto de seguimiento hasta el año 3 (T1), año 6 (T2) y año 9 (T3). En la primera ronda (T0) se reclutaron 6.646 participantes (tasa de respuesta: 65,1%; duración promedio de la entrevista: 95 minutos). Las tasas de respuesta en T1, T2 y T3 fueron 80,4% (N=5.303; duración promedio de la entrevista: 84 minutos), 87,8% (N=4.618; duración promedio de la entrevista: 83 minutos), y 86,8% (N=4.007; duración promedio de la entrevista: 102 minutos), respectivamente³⁰.

Los entrevistadores no clínicos capacitados aplicaron la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI), versión 3.0^{31,32} y cuestionarios adicionales durante las visitas a domicilio. Las tasas iniciales reflejan la presentación en el curso de la vida; las tasas en T1, T2 y T3 reflejan la presentación en un periodo de tres años. La deserción entre T0 y T3 no se asoció en grado significativo con ninguno de los trastornos mentales individuales a los 12 meses en T0 después del ajuste respecto a las características sociodemográficas³³.

Estratos de riesgo de psicosis

De acuerdo con el modelo de alto riesgo clínico³ y los análisis previos realizados en la cohorte de NEMESIS-2^{34,35}, los estratos de riesgo de psicosis se definieron en base al grado de sintomatología psicótica positiva, intento de búsqueda de ayuda, tratamiento antipsicótico y uso del servicio e ingreso por sintomatología psicótica.

En cada momento de la evaluación, se evaluaron los síntomas psicóticos positivos utilizando un cuestionario de respuesta binaria de 20 apartados que está basado en la CIDI 1.1 y específicamente desarrollado para evaluar síntomas psicóticos^{36,37}, pues estudios previos han demostrado que versiones de CIDI anteriores no captaban en forma adecuada la sintomatología psicótica positiva. Los informes positivos (respuesta positiva en por lo menos un apartado) se reevaluaron y validaron a través de una entrevista telefónica clínica realizada por psicólogos entrenados y comentada con un psiquiatra con experiencia clínica³⁸, y se preguntó a los participantes si habían buscado ayuda a consecuencia de sus síntomas. En cada momento, se preguntó sobre la prescripción de antipsicótico, el uso del servicio y el ingreso utilizando una adaptación del cuestionario de NEMESIS-1 autoelaborado³⁹.

Los estratos de riesgo de psicosis consistieron en las siguientes categorías no superpuestas: grupo de referencia (sin manifestación de psicosis), bajo riesgo (con un único apartado psicótico positivo que no requirió búsqueda de ayuda ni tratamiento), riesgo moderado (múltiples apartados psicóticos positivos que no precisaron búsqueda de ayuda ni tratamiento), alto riesgo (con al menos un apartado psicótico positivo que requirió búsqueda de ayuda pero sin tratamiento antipsicótico ni ingreso), y psicosis clínica (con al menos un apartado psicótico positivo que exigió búsqueda de ayuda y tratamiento antipsicótico o ingreso en un servicio de asistencia sanitaria). El criterio principal de valoración del estudio fue la categoría de psicosis clínica. Los estratos de bajo riesgo, riesgo moderado y alto riesgo representaron estados de riesgo.

Diagnóstico previo de trastornos mentales según el DSM-IV

Se utilizó la CIDI 3.0³¹ para evaluar los siguientes cuatro dominios de trastornos mentales del DSM-IV en cada consulta de seguimiento (el diagnóstico durante los últimos tres años, de manera que la evaluación en T1 abarca el periodo entre T0 y T1; la evaluación en T2 cubre el periodo de T1 a T2, y así sucesivamente): trastornos del estado de ánimo (trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, distimia); trastornos de ansiedad (fobia social, fobia específica, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, agorafobia sin trastorno de pánico); trastornos por consumo de alcohol (abuso de alcohol y dependencia); y trastornos por consumo de drogas (abuso y dependencia de drogas).

Análisis estadístico

Se llevaron a cabo los análisis utilizando Stata versión 16.0. Los participantes con diagnóstico de trastornos psicóticos (N=43; 0,7%) o trastorno bipolar I (N=73; 1,1%) al inicio, fueron excluidos del análisis.

Los estratos de riesgo de psicosis definidos *a priori* se validaron utilizando mediciones acumuladas de susceptibilidad ambiental y genética a la esquizofrenia.

Adoptando nuestras estimaciones previamente validadas para construir la carga ambiental acumulada en una cohorte holandesa (GROUP)⁴⁰, generamos la puntuación del exposoma para la esquizofrenia (ES-SCZ) mediante la suma de probabilidades logarítmicas de las exposiciones ambientales ponderadas, incluyendo consumo de cannabis, trastornos de la audición, nacimiento durante el invierno y cinco dominios de adversidad en la infancia (abuso sexual, físico y psíquico, negligencia emocional y acoso). Se llevaron a cabo análisis utilizando el estado de riesgo ambiental dicotómico: el cuartil más alto, ES-SCZ>75%, se consideró vulnerabilidad ambiental binaria para la esquizofrenia basada en la definición de nuestro anterior estudio (a partir de aquí: ES-SCZ₇₅)⁴¹.

La validación de los estratos de riesgo de psicosis utilizando la puntuación de riesgo poligénico para la esquizofrenia (PRS-SCZ) se llevó a cabo en la muestra genotipificada (N=3.104). Los análisis se realizaron utilizando el estado de riesgo genético molecular, basándose en la definición de nuestro anterior estudio⁴¹: se consideró el cuartil más alto de PRS-SCZ >75% para la susceptibilidad genética binaria para la esquizofrenia (a partir de aquí: PRS-SCZ₇₅).

Se estimaron los modelos de regresión logística multinomial utilizando el comando MLOGIT para analizar la asociación de estratos de riesgo de psicosis (grupo “sin riesgo” como referencia) con ES-SCZ₇₅ y PRS-SCZ₇₅, respectivamente. En congruencia con nuestra investigación previa en NEMESIS-2, el análisis de validación de los estratos incluyó observaciones de todos los momentos de evaluación, analizados multi-transversalmente en el “formato largo” (cada participante contribuyó con cuatro observaciones: T0, T1, T2 y T3). Para efectuar la corrección con respecto al agrupamiento de múltiples observaciones en los participantes, se utilizó la opción CLUSTER para estimar el error estándar (EE) clusterizado.

Los cocientes de riesgo relativo (RRR) en cada estrato de riesgo de psicosis para ES-SCZ₇₅ y PRS-SCZ₇₅ se compararon utilizando el test de Wald. Todos los análisis se ajustaron con respecto a género, edad (continua) y nivel educativo en cuatro niveles (1: escuela primaria, 2: educación secundaria inferior, 3: educación secundaria superior, 4: educación profesional superior). Los análisis de PRS-SCZ₇₅ se corrigieron adicionalmente con respecto a la estratificación de la población ajustada utilizando los primeros tres componentes principales.

Las tasas brutas de incidencia con IC del 95% de cada estrato de riesgo de psicosis por 100.000 personas-año se estimaron en participantes que tenían al menos una entrevista de seguimiento. Las pruebas de significación exacta bilaterales se aplicaron para comparar las tasas de incidencia por encima de los 35 años de edad al ingresar en el estudio.

Los modelos de riesgos proporcionales de Cox, con el tiempo de estudio como escala de tiempo durante todo el periodo de estudio de T0 a T3, fueron utilizados para estimar los cocientes de riesgos (HR) ajustados (edad, género y nivel de educación) y los HR ajustados multivariados, así como los IC del 95% para las asociaciones de psicosis clínica con los factores de variación en el tiempo de estados previos de riesgo de psicosis y diagnósticos

de trastornos de ansiedad, del estado de ánimo, de consumo de alcohol y consumo de drogas, respectivamente.

Se utilizó el método de Efron para la gestión de las colas⁴². Para tener en cuenta el agrupamiento de múltiples observaciones en los participantes, se aplicó un estimador de sandwich de Hubert/White robusto⁴³. Se confirmaron las suposiciones de riesgos proporcionales utilizando los residuales de Schoenfeld y gráficos -ln(-ln[supervivencia]), también ajustados para las covariables⁴⁴. El sesgo potencial debido a factores de confusión no medidos se evaluó utilizando el valor de E, que es la fuerza mínima de asociación que un factor de confusión no medido debe tener conjuntamente con la exposición y el resultado para negar la asociación observada⁴⁵.

Mediante el empleo del comando PUNAFCC⁴⁶ con la opción UNCONDITIONAL que tiene en cuenta la variabilidad del muestreo de las covariables, se estimaron la fracción atribuible y la PAF con IC del 95% para cada factor de riesgo. Bajo la premisa de que los grupos de riesgo diferentes tienen una relación causal con la aparición de psicosis clínica, la PAF muestra la proporción de carga de psicosis clínica que podría prevenirse si se eliminara el riesgo⁴⁷. El umbral de significación nominal se estableció de forma bilateral en $p=0,05$.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra las características demográficas y la frecuencia de estados de riesgo de psicosis previos y los diagnósticos de trastornos mentales no psicóticos según el DSM-IV (como se evaluaron en T0) en participantes con una entrevista de seguimiento como mínimo (N=5.303).

La Tabla 2 recoge la validación de los estratos de riesgo de psicosis mediante el empleo de ES-SCZ₇₅ y PRS-SCZ₇₅. En comparación con el grupo de referencia, ES-SCZ₇₅ y PRS-SCZ₇₅ mostraron una magnitud progresivamente mayor de asociación con incremento de los estratos de riesgo de psicosis, en la que los RRR fluctuaron entre 1,44 y 3,49 para ES-SCZ₇₅, y entre 0,85 y 3,63 para PRS-SCZ₇₅.

La ES-SCZ₇₅ se asoció significativamente con los estratos de bajo riesgo, riesgo moderado, alto riesgo y psicosis clínica. La PRS-SCZ₇₅ se asoció significativamente con los estratos de alto

Tabla 1 Características de la muestra (N=5.303 participantes con una entrevista de seguimiento como mínimo)

Edad en T1 (años, media±DE)	47,7±12,4
Género (% femenino)	55,1
Nivel educativo en T1 (%)	
Escuela primaria	4,3
Secundaria inferior	25,9
Secundaria superior	32,6
Profesional superior	37,2
Trastornos mentales previos (% , según se evaluó en T0)	
Estado de bajo riesgo de psicosis	7,1
Estado de riesgo moderado de psicosis	4,2
Estado de alto riesgo de psicosis	3,7
Trastornos del estado de ánimo	7,2
Trastornos de ansiedad	7,2
Trastornos por consumo de drogas	0,9
Trastornos por consumo de alcohol	3,5

Tabla 2 Validación de los estratos de riesgo de psicosis

	Grupo de referencia ("sin riesgo")			Estado de bajo riesgo de psicosis		Estado de riesgo moderado de psicosis		Estado de alto riesgo de psicosis	
	RRR	IC 95%	p	χ^2 de Wald	p	χ^2 de Wald	p	χ^2 de Wald	p
ES-SCZ₇₅^a									
Estado de bajo riesgo de psicosis	1,44	1,22-1,69	<0,001	-	-	-	-	-	-
Estado de riesgo moderado de psicosis	2,06	1,63-2,61	<0,001	7,40	0,007	-	-	-	-
Estado de alto riesgo de psicosis	2,72	2,17-3,41	<0,001	23,15	<0,001	3,26	0,071	-	-
Psicosis clínica	3,49	1,80-6,79	<0,001	6,52	0,011	2,17	0,141	0,53	0,469
PRS-SCZ₇₅^{a,b}									
Estado de bajo riesgo de psicosis	0,85	0,66-1,10	0,217	-	-	-	-	-	-
Estado de riesgo moderado de psicosis	1,25	0,88-1,79	0,215	3,77	0,052	-	-	-	-
Estado de alto riesgo de psicosis	1,55	1,11-2,16	0,010	9,07	0,003	0,87	0,350	-	-
Psicosis clínica	3,63	1,23-10,71	0,020	6,62	0,010	3,43	0,064	2,33	0,127

RRR, cociente de riesgo relativo; ES-SCZ₇₅, puntuación de exposoma para esquizofrenia (punto de corte 75%); PRS-SCZ₇₅, puntuación de riesgo poligénico para esquizofrenia (punto de corte 75%).

^aAjustado por edad, género y nivel educativo; ^bajustado con respecto a tres componentes principales.

riesgo y psicosis clínica, que por consiguiente fueron validados. Las comparaciones de grupo *a posteriori* adicionales de la ES-SCZ₇₅ en los estratos mostró diferencias significativas en bajo riesgo vs riesgo moderado, bajo riesgo vs alto riesgo, y bajo riesgo vs psicosis clínica; aunque el análisis de PRS-SCZ₇₅ en los estratos demostró diferencias significativas en bajo riesgo vs alto riesgo, y bajo riesgo vs psicosis clínica.

La tasa de incidencia de psicosis clínica fue 63,0 por 100.000 personas-año (IC 95%: 42,9-92,6), con tasas equivalentes para individuos menores de 35 años (50,1 por 100.000 personas-año, IC 95%: 20,9-120,5) y 35 o más años de edad (67,1 por 100.000 personas-año, IC 95%: 43,8-103,0; cociente de tasa de incidencia=1,34; IC 95%: 0,49-4,55, *p*=0,58).

Las figuras 1 y 2 muestran los HR para las categorías de riesgo de psicosis y diagnósticos de trastornos mentales no psicóticos. Los diagnósticos previos de trastornos del estado de ánimo, consumo de drogas y trastornos de ansiedad, junto con el estado de alto riesgo de psicosis, mostraron un incremento del riesgo de incidencia de psicosis clínica en el modelo ajustado con respecto a edad, género y nivel de educación. En el modelo multivariable ajustado, los diag-

nósticos previos de trastornos del estado de ánimo (HR=10,67; IC 95%: 3,12-36,49), estado de alto riesgo de psicosis (HR=7,86; IC 95%: 2,76-22,42) y trastornos por consumo de drogas (HR=5,33; IC 95%: 1,61-17,64) se asociaron con un incremento del riesgo de incidencia de psicosis clínica.

Los valores de E para la asociación de psicosis clínica incidente con diagnósticos previos y estados de riesgo fueron de 20,8 para los trastornos del estado de ánimo; 15,2 para el estado de alto riesgo de psicosis; 10,1 para los trastornos por consumo de drogas; 5,1 para el estado de bajo riesgo de psicosis; 4,3 para los trastornos de ansiedad; 3,4 para los trastornos por consumo de alcohol; y 2,4 para el estado de riesgo moderado de psicosis.

Las figuras 3 y 4 muestran las PAF para las categorías de riesgo de psicosis y diagnósticos de trastornos mentales no psicóticos. El cálculo de las PAF en el modelo multivariable ajustado indicó que un 85,5% (IC 95%: 64,6-94,1) de la incidencia de psicosis clínica pudo haberse evitado si se hubiesen prevenido los estados de riesgo de psicosis y los trastornos mentales no psicóticos. Los factores más importantes fueron trastornos del estado de ánimo (PAF=66,2; IC 95%: 33,4-82,9), estado de alto riesgo de psicosis (PAF=36,9; IC

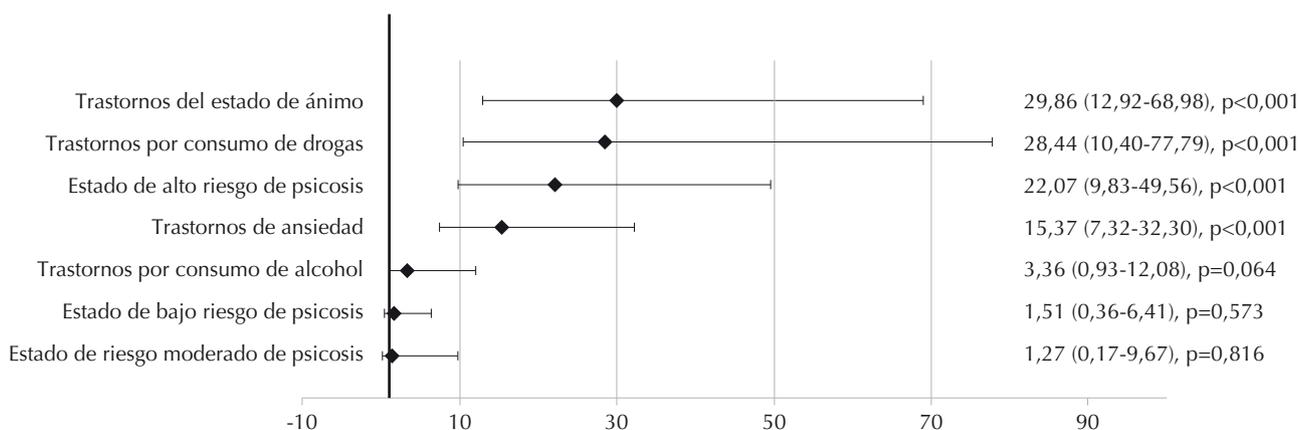


Figura 1 Cocientes de riesgo (IC 95%) para la incidencia de psicosis clínica en el modelo ajustado con respecto a edad, género y nivel educativo.

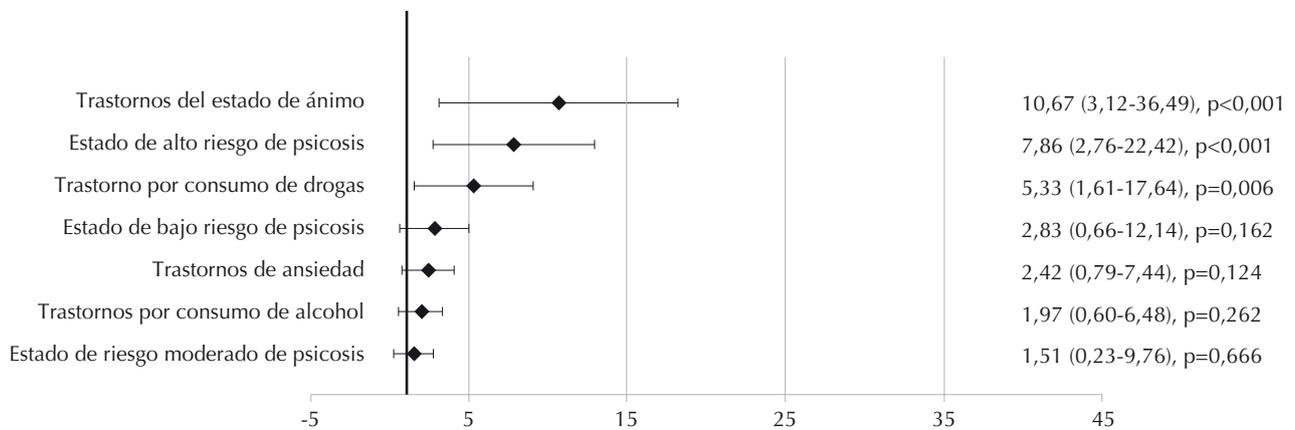


Figura 2 Cocientes de riesgo (IC 95%) para la incidencia de psicosis clínica en el modelo ajustado multivariable.

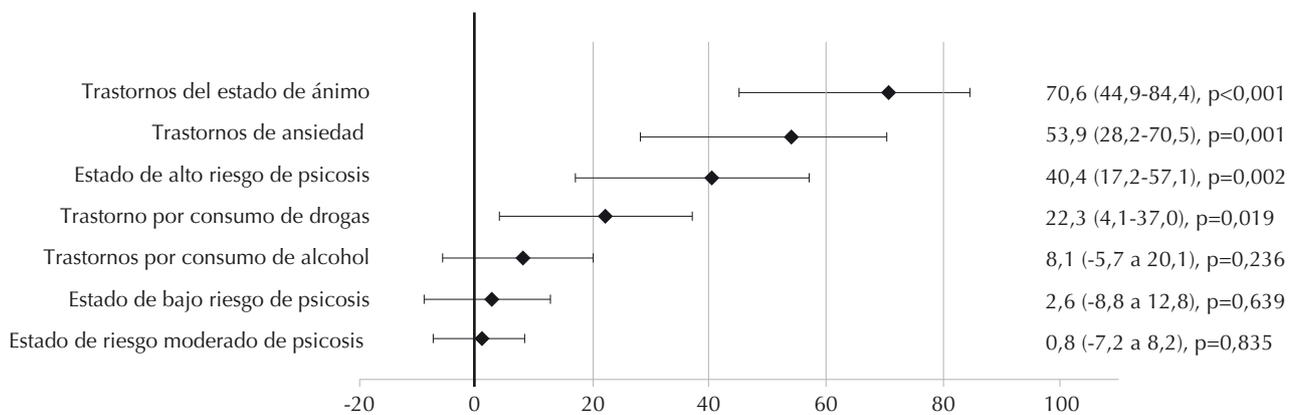


Figura 3 Fracciones atribuibles a la población (IC 95%) para la incidencia de psicosis clínica en el modelo ajustado con respecto a edad, género y nivel educativo.

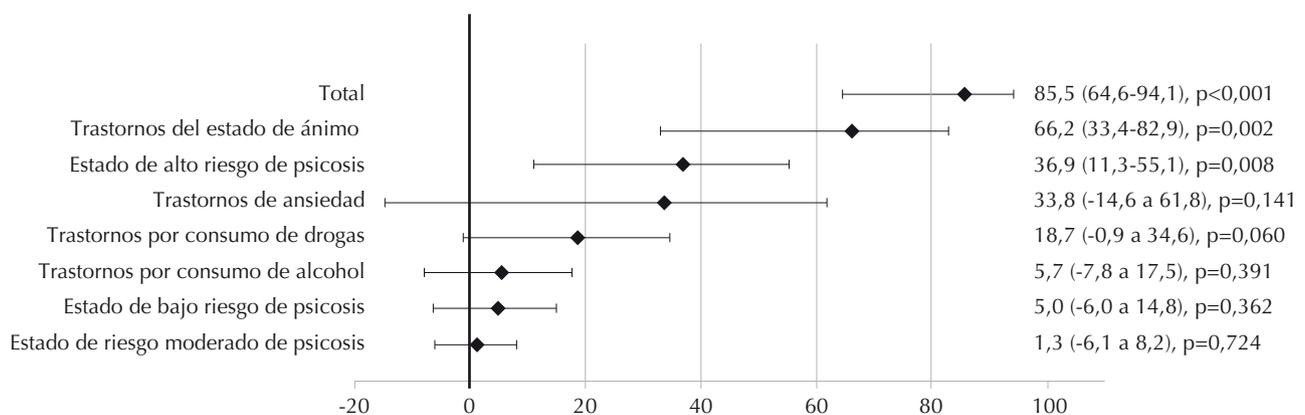


Figura 4 Fracciones atribuibles a la población (IC 95%) para la incidencia de psicosis clínica en el modelo ajustado multivariable.

95%: 11,3-55,1) y trastornos por consumo de drogas (PAF=18,7; IC 95%: -0,9 a 34,6).

Además, estimamos el PAF para la subpoblación con estado de alto riesgo de psicosis. Este análisis restringido reveló que un 87,3% (IC 95%: 63,7-95,5) de la incidencia de psicosis clínica podría

haberse evitado si se hubiese prevenido el estado de alto riesgo de psicosis, aun cuando otros trastornos psicopatológicos permanecieran igual; mientras que la PAF combinada para los diagnósticos no psicóticos según el DSM fue de 71,8% (IC 95%: 33,6-88,0) cuando el resto de factores permanecieron según se observó.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este primer estudio basado en la población, sobre el riesgo longitudinal para psicosis clínica como una función de los estados de riesgo de psicosis previos y diagnósticos de trastornos mentales no psicóticos según el DSM-IV, fueron los siguientes: a) los trastornos mentales previos contribuyeron en un 85,5% a la incidencia de psicosis clínica en el análisis multivariable, contribuyendo de manera independiente al riesgo de psicosis clínica, los trastornos del estado de ánimo, el estado de alto riesgo de psicosis y los trastornos por consumo de drogas; b) la reducción significativa de los HR mutuamente ajustados en el modelo multivariable pone en perspectiva la importancia de la comorbilidad. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para la salud pública en materia de estrategias de intervención precoz.

Las PAF para cada medición psicopatológica estimada en el modelo final fueron considerablemente inferiores a las estimadas en los modelos individuales, que se ajustaron únicamente con respecto a edad, género y nivel educativo. Las diferencias sustanciales en las estimaciones entre los modelos demuestran la importancia de tener en cuenta la comorbilidad, y no solo las medidas aisladas del riesgo de psicosis para generar estimaciones de PAF más precisas para los trastornos mentales.

Observamos PAF relativamente grandes, excepto en los estado de bajo riesgo de psicosis, estado de riesgo moderado de psicosis y trastornos por consumo de alcohol, que fueron insignificantes. El diagnóstico previo de trastornos del estado de ánimo se asoció fuertemente con la aparición de psicosis clínica, y presentó con diferencia la PAF más grande, siguiéndole el estado de alto riesgo de psicosis, los trastornos de ansiedad y los trastornos por consumo de drogas. Además de la reducción notable de las estimaciones de PAF en el modelo final, la PAF para los trastornos de ansiedad, aunque todavía notable, ya no fue estadísticamente significativa.

Desde la perspectiva de la salud pública, un incremento de 10 veces el riesgo de incidencia de psicosis clínica atribuible a trastornos del estado de ánimo resalta la importancia de abordar la prevención de estos trastornos para reducir la carga de psicosis en la población general.

Dado el hecho de que los trastornos no psicóticos tienen una alta prevalencia entre individuos con CHR y probablemente influyen en los resultados longitudinales⁴⁸⁻⁵⁰, estimamos el riesgo atribuible a estos trastornos en la subpoblación de participantes con estado de alto riesgo de psicosis. La PAF para el conjunto de trastornos mentales no psicóticos fue notable pero todavía inferior a la PAF individual para el estado de alto riesgo de psicosis cuando todo lo demás se mantuvo igual en esta subpoblación.

Aun cuando el grupo con estado de alto riesgo de psicosis mostró un riesgo relativamente elevado de aparición de psicosis clínica, incluso después del ajuste con respecto a otras psicopatologías, la PAF fue comparativamente baja. En cambio, los trastornos de ansiedad tuvieron una PAF elevada con respecto al HR. Esta discrepancia entre PAF y HR puede explicarse analizando el método de cálculo de la PAF, que tiene en cuenta la prevalencia del factor de riesgo en la población además de la fuerza de la asociación entre el resultado y el factor de riesgo.

En este sentido, abordar el estado de alto riesgo de psicosis en una muestra enriquecida para riesgo de psicosis clínica puede parecer una estrategia efectiva a primera vista. Sin embargo, una estrategia de intervención temprana dirigida al estado de alto riesgo solo tendrá un efecto mínimo en la reducción de la carga de trastornos psicóticos en la población, debido a la baja prevalencia de

ese estado en la población general²⁷. Además, los esfuerzos para detectar casos exigirán recursos importantes, vista la rareza del estado de alto riesgo de psicosis en la población. Estos hallazgos proporcionan evidencia empírica sobre la “paradoja de la prevención” y hacen eco de nuestras inquietudes sobre la eficacia y la factibilidad económica de los programas de intervención precoz enfocados a CHR a nivel de la población^{3,5}.

En este primer estudio en que se investigan las PAF de las categorías psicopatológicas para la psicosis clínica en la población general, utilizamos modelos multivariable para generar estimaciones más precisas⁵¹. La amplia y representativa cohorte de población recogida en cuatro momentos de evaluación en el curso de 9 años fue una fortaleza importante. La incidencia de la aparición de psicosis clínica y la prevalencia puntual del estado de alto riesgo de psicosis fueron equivalentes a las estimaciones para la población en los estudios publicados^{27,52}, y por tanto proporcionan apoyo adicional a la validez de nuestra estrategia de estratificación del riesgo de psicosis en esta población, que se basó en nuestra investigación previa y se verificó utilizando medidas acumuladas de susceptibilidad ambiental y genética a la esquizofrenia. No obstante, en estudios futuros podría ser útil una evaluación clínica detallada y de datos de múltiples fuentes que incluyan registros médicos electrónicos para minimizar el sesgo de medición. Por último, los valores de E elevados (20,8 para trastornos del estado de ánimo; 15,2 para el estado de alto riesgo de psicosis; y 10,1 para trastornos por consumo de drogas) muestran la improbabilidad de que los factores de confusión no medidos influyan sobre los actuales hallazgos significativos. No obstante, deberían evitarse inferencias causales importantes, considerando el carácter observacional del estudio.

Nuestros resultados proporcionan evidencia empírica inicial que indica que una estrategia de prevención integral centrada en medidas psicopatológicas más generales puede ser más eficaz que el actual enfoque centrado en la psicosis para lograr mejoras en la prevención de los trastornos psicóticos basadas en la población. Basado en un enfoque de salud pública, un sistema de asistencia a la salud mental universal completamente integrado que garantice la entrada con un umbral bajo y un acceso rápido puede resultar la estrategia más eficiente para mejorar las estimaciones de salud mental basadas en la población, incluyendo la prevención de psicosis, y puede contrarrestar la tendencia a fragmentar la atención psiquiátrica en unidades más pequeñas y competitivas⁵³.

AGRADECIMIENTOS

S. Guloksuz y L.-K. Pries contribuyeron en igual proporción a este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018;75:555-65.
2. Srihari VH, Shah J, Keshavan MS. Is early intervention for psychosis feasible and effective? *Psychiatr Clin North Am* 2012;35:613-31.
3. van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
4. 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* 2015;42:732-43.
5. Guloksuz S, van Os J. Need for evidence-based early intervention programmes: a public health perspective. *Evid Based Ment Health* 2018;21:128-30.

6. Yung AR, Wood SJ, Malla A et al. The reality of at risk mental state services: a response to recent criticisms. *Psychol Med* (in press).
7. McHugh MJ, McGorry P, Yuen H et al. The ultra-high-risk for psychosis groups: evidence to maintain the status quo. *Schizophr Res* 2018;195:543-8.
8. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Gaebel W et al. Psychosis-risk criteria in the general population: frequent misinterpretations and current evidence. *World Psychiatry* 2018;17:107-8.
9. Perez J, Jones PB. Breaking the web: life beyond the at-risk mental state for psychosis. *Psychol Med* (in press).
10. Raballo A, Poletti M, Carpenter WT. Rethinking the psychosis threshold in clinical high risk. *Schizophr Bull* 2019;45:1-2.
11. Moritz S, Gaweda L, Heinz A et al. Four reasons why early detection centers for psychosis should be renamed and their treatment targets reconsidered: we should not catastrophize a future we can neither reliably predict nor change. *Psychol Med* 2019;49:2134-40.
12. Ajnakina O, David AS, Murray RM. 'At risk mental state' clinics for psychosis – an idea whose time has come – and gone! *Psychol Med* 2019;49:529-34.
13. Nelson B, Amminger GP, McGorry PD. Recent meta-analyses in the clinical high risk for psychosis population: clinical interpretation of findings and suggestions for future research. *Front Psychiatry* 2018;9:502.
14. McGorry PD, Mei C. Ultra-high-risk paradigm: lessons learnt and new directions. *Evid Based Ment Health* 2018;21:131-3.
15. Fusar-Poli P. The hype cycle of the clinical high risk state for psychosis: the need of a refined approach. *Schizophr Bull* 2018;44:250-3.
16. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
17. Linscott R, Van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
18. Hanssen M, Bak M, Bijl R et al. The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* 2005;44:181-91.
19. Bromet EJ, Nock MK, Saha S et al. Association between psychotic experiences and subsequent suicidal thoughts and behaviors: a cross-national analysis from the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1136-44.
20. Yates K, Lång U, Cederlöf M et al. Association of psychotic experiences with subsequent risk of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide deaths: a systematic review and meta-analysis of longitudinal population studies. *JAMA Psychiatry* 2019;76:180-9.
21. Oh H, Koyanagi A, Kelleher I et al. Psychotic experiences and disability: findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys. *Schizophr Res* 2018;193:343-7.
22. Rössler W, Riecher-Rössler A, Angst J et al. Psychotic experiences in the general population: a twenty-year prospective community study. *Schizophr Res* 2007;92:1-14.
23. Fonville L, Cohen Kadosh K, Drakesmith M et al. Psychotic experiences, working memory, and the developing brain: a multimodal neuroimaging study. *Cereb Cortex* 2015;25:4828-38.
24. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders. *Am J Psychiatry* 2016;173:997-1006.
25. Kirli U, Binbay T, Drukker M et al. DSM outcomes of psychotic experiences and associated risk factors: 6-year follow-up study in a community-based sample. *Psychol Med* 2019;49:1346-56.
26. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012;201:26-32.
27. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical relevance of interview-assessed psychosis-risk symptoms in the young adult community. *Psychol Med* 2018;48:1167-78.
28. de Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2): design and methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2010;19:125-41.
29. de Graaf R, ten Have M, van Gool C et al. Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:203-13.
30. de Graaf R, Van Dorsselaer S, Tuithof M et al. Sociodemographic and psychiatric predictors of attrition in the third wave of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2). *Compr Psychiatry* 2013; 54:1131-9.
31. de Graaf R, Ormel J, Ten Have M et al. Mental disorders and service use in The Netherlands. Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). New York: Cambridge University Press, 2008.
32. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:8-20.
33. Nuyen J, Tuithof M, de Graaf R et al. The bidirectional relationship between loneliness and common mental disorders in adults: findings from a longitudinal population-based cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (in press).
34. Radhakrishnan R, Guloksuz S, Ten Have M et al. Interaction between environmental and familial affective risk impacts psychosis admixture in states of affective dysregulation. *Psychol Med* 2019;49:1879-89.
35. Reininghaus U, Rauschenberg C, ten Have M et al. Reasoning bias, working memory performance and a transdiagnostic phenotype of affective disturbances and psychotic experiences in the general population. *Psychol Med* 2019;49:1799-809.
36. van Nierop M, Viechtbauer W, Gunther N et al. Childhood trauma is associated with a specific admixture of affective, anxiety, and psychosis symptoms cutting across traditional diagnostic boundaries. *Psychol Med* 2015;45:1277-88.
37. Pries L-K, Guloksuz S, ten Have M et al. Evidence that environmental and familial risks for psychosis additively impact a multidimensional subthreshold psychosis syndrome. *Schizophr Bull* 2018;44:710-9.
38. Bak M, Myin-Germeys I, Hanssen M et al. When does experience of psychosis result in a need for care? A prospective general population study. *Schizophr Bull* 2003;29:349-58.
39. Bijl RV, Ravelli A. Psychiatric morbidity, service use, and need for care in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Public Health* 2000;90:602-7.
40. Pries LK, Lage-Castellanos A, Delespaul P et al. Estimating exposome score for schizophrenia using predictive modeling approach in two independent samples: the results from the EUGEI study. *Schizophr Bull* 2019;45:960-5.
41. Guloksuz S, Pries LK, Delespaul P et al. Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry* 2019;18:173-82.
42. Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. *J Am Stat Assoc* 1977;72:557-65.
43. Lin DY, Wei L-J. The robust inference for the Cox proportional hazards model. *J Am Stat Assoc* 1989;84:1074-8.
44. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982;69:239-41.
45. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med* 2017;167:268-74.
46. Newson RB. Attributable and unattributable risks and fractions and other scenario comparisons. *Stata J* 2013;13:672-98.
47. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15-9.
48. Albert U, Tomassi S, Maina G et al. Prevalence of non-psychotic disorders in ultra-high risk individuals and transition to psychosis: a systematic review. *Psychiatry Res* 2018;270:1-12.
49. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2012;40:120-31.
50. Addington J, Piskulic D, Liu L et al. Comorbid diagnoses for youth at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2017;190:90-5.
51. Tanuseputro P, Perez R, Rosella L et al. Improving the estimation of the burden of risk factors: an illustrative comparison of methods to measure smoking-attributable mortality. *Popul Health Metr* 2015;13:5.
52. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB et al. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2019;4:e229-44.
53. van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. The evidence-based group-level symptom-reduction model as the organizing principle for mental health care: time for change? *World Psychiatry* 2019;18:88-96.

DOI:10.1002/wps.20755

El factor general de psicopatología: comparación con el factor general de inteligencia respecto a magnitud y validez predictiva

Erik Pettersson¹, Henrik Larsson², Brian M. D'Onofrio^{1,3}, Sven Bölte⁴, Paul Lichtenstein¹

¹Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²School of Medical Sciences, Örebro University, Örebro, Sweden; ³Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana University, Bloomington, IN, USA; ⁴Center for Psychiatry Research, Department of Women's and Children's Health, Stockholm Health Care Services & Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

En los últimos años ha habido un repunte del interés sobre el factor general de psicopatología ("p"), cuyo propósito es resumir la comorbilidad psiquiátrica general en un índice único. En este estudio, más que tratar de validar este modelo utilizando técnicas estadísticas, comparamos la magnitud (según la varianza explicada en los indicadores respectivos) y la validez predictiva del factor "p" con las del factor general de inteligencia ("g"). Para comparar la magnitud, en el caso de "g", analizamos 15 subtests de la Escala de Wechsler sobre la Inteligencia del Adulto (N=1.200). En lo que respecta a "p", analizamos 14 diagnósticos psiquiátricos en adultos suecos (N=909.699), 8 escalas de psicopatología auto-evaluadas y evaluadas por padres de adolescentes suecos (N=2.069), y 16 escalas de psicopatología evaluadas por padres de niños suecos (N=14.589). Para comparar la validez predictiva, analizamos reclutas militares varones suecos (N=414.595, media de edad: 18,3 años) con medidas de "g" y "p" (derivadas de ocho diagnósticos psiquiátricos). Posteriormente examinamos sus asociaciones singulares con tres resultados relacionados con la inteligencia (ingreso anual, máximo nivel educativo y puntuaciones en los exámenes de acceso a la universidad), y 16 desenlaces adversos (por ejemplo, conducta suicida, prescripción de medicación psicotrópica y delincuencia) obtenidas a partir de registros (media de edad en el seguimiento = 29,2 años). Los resultados indicaron que las magnitudes de "g" y "p" fueron muy similares. El control de "p" y "g" predijo significativamente la educación ulterior (beta estandarizada, $\beta=0,38$; $EE=0,01$) y las calificaciones en los exámenes de entrada a la universidad ($\beta=0,48$, $E=0,01$). El control de "p" y "g" predijo significativamente los desenlaces adversos (media de $\beta=0,32$, intervalo: 0,15 a 0,47). Estos hallazgos respaldan la premisa de que los indicadores psicopatológicos pueden combinarse en una sola puntuación, similar a la manera en que se combinan subtests de inteligencia para obtener una puntuación de inteligencia general. Esta puntuación de "p" puede complementar diagnósticos específicos cuando se formula un plan de tratamiento y para predecir el pronóstico.

Palabras clave: Factor general de psicopatología, factor p, factor general de inteligencia, factor g, magnitud, validez predictiva, comorbilidad psiquiátrica, trastornos mentales, utilidad clínica.

(Pettersson E, Larsson H, D'Onofrio BM, Bölte S, Lichtenstein P. The general factor of psychopathology: a comparison with the general factor of intelligence with respect to magnitude and predictive validity. World Psychiatry 2020;19:206–213)

Individuos con buen desempeño en un subtest de inteligencia tienden a tener buenos resultados en el resto de subtests de inteligencia^{1,2}. Esta observación empírica es el motivo por el que las subpruebas de inteligencia se combinan en una sola puntuación, comúnmente designada "g" (factor de inteligencia general). Este factor, que se comenzó a utilizar hace más de un siglo, ha sido útil para investigadores y profesionales clínicos³⁻⁵. Por ejemplo, predice el futuro nivel de educación tan bien como la estatura predice el peso⁶.

De modo similar al dominio de inteligencia, individuos que padecen un problema de salud mental tienen mayor riesgo de presentar, virtualmente, otros problemas de salud mental⁷⁻¹⁰. Por ejemplo, en un estudio de la población danesa de 3 millones de individuos, todos los diagnósticos psiquiátricos mostraron una asociación positiva¹¹. Recientemente, Lahey et al.^{12,13}, propusieron que un factor general de psicopatología podría servir como resumen útil de esta comorbilidad. Caspi et al.¹⁴ reprodujeron este factor general de psicopatología y lo denominaron "p", para resaltar su similitud con "g".

De la misma manera que "g" predice la formación educativa futura, hay estudios que indican que "p" predice los desenlaces adversos futuros, resaltando su utilidad clínica. Por ejemplo, la carga acumulada de problemas psiquiátricos en la infancia evaluada por los padres predice desenlaces adversos en la adolescencia y juventud, por encima de problemas psiquiátricos específicos¹⁵⁻¹⁸. Sin embargo, hasta el momento, en ningún estudio se ha analizado si la psicopatología general, lo suficientemente grave como para justificar diagnósticos psiquiátricos, en la adolescencia tardía, predice los desenlaces adversos registrados en el adulto joven. Además, ningún estudio ha analizado si "p" predice los desenlaces

adversos mejor que "g", lo cual es importante debido a que tienen una asociación negativa moderada^{14,19}.

El primer objetivo del presente estudio fue comparar la magnitud de los factores generales de psicopatología e inteligencia. La magnitud de un factor general viene determinada por la fuerza de la superposición entre sus indicadores. Por ejemplo, puesto que las correlaciones entre subtests de inteligencia son relativamente considerables, la magnitud de "g" también es relativamente grande²⁰. Si "p" tuviese una magnitud similar a "g", podría ser útil combinar indicadores de psicopatología para integrar una sola puntuación "p", tal como las subpruebas de inteligencia se suman para integrar una sola puntuación "g".

El segundo objetivo de este estudio fue comparar la validez predictiva de "p" y "g", después del ajuste respecto a su superposición. Si "p" predijera singularmente resultados desfavorables tan bien como "g" singularmente predice resultados favorables, "p" sería de utilidad clínica y para la investigación en el dominio psiquiátrico. Podría, por ejemplo, complementar diagnósticos primarios al formular el plan de tratamiento y predecir el pronóstico.

MÉTODOS

Muestras

Para medir la magnitud del factor de inteligencia general, nos basamos en los datos resumidos de 6 submuestras de estandarización estadounidenses publicadas en la cuarta edición de la Escala de Wechsler para Inteligencia del Adulto (WAIS-IV)¹. Combinamos las seis submuestras (20-25 años de edad; 25-30 años; 30-35 años;

35-45 años; 45-55 años; y 55-65 años; siendo cada N=200) en una sola muestra (20-65 años de edad; N=1.200).

Para medir la magnitud del factor de psicopatología general, nos basamos en tres muestras diferentes.

En primer lugar, estudiamos la magnitud en la edad adulta analizando todos los individuos nacidos en Suecia entre 1969 y 1979 del Registro Multi-Generación (N=1.056.041), de manera que los participantes tuvieran entre 35 y 45 años de edad al final del periodo de seguimiento al 31 de diciembre de 2013. Tras excluir sujetos que habían fallecido o migrado antes del término del periodo de estudio, la muestra final incluyó 909.699 individuos.

En segundo lugar, examinamos la magnitud en la adolescencia, analizando individuos de 16 años del Estudio sobre el Desarrollo del Niño y Adolescente de Gemelos Suecos (TCHAD, *Swedish Twin Study of Child and Adolescent Development*)²¹. Con 16 años de edad, respondieron 1.067 (74%) de los padres y 2.369 (82%) de los gemelos. Hubo información autonotificada y reportada por los padres sobre 2.069 individuos.

En tercer lugar, examinamos la magnitud en la infancia analizando individuos de 9 años de edad del Estudio de Gemelos en Niños y Adolescentes en Suecia (CATSS, *Child and Adolescent Twin Study in Sweden*) (N=14.589)²². La tasa de respuesta fue del 75%.

Para comparar la validez predictiva de los factores generales de inteligencia y psicopatología, examinamos reclutas militares varones suecos nacidos entre 1980 y 1992 (N=414.595; media de edad: 18,3 años). Más del 95% de todos los hombres suecos asistieron a la evaluación para el servicio militar obligatorio²³. Excluimos a todos los participantes que habían fallecido (excepto por suicidio) o migrado.

El estudio fue aprobado por la Junta Regional de Revisión Ética en Estocolmo. El consentimiento informado se adquirió de las muestras de gemelos. Por ley, los datos de registro no requieren consentimiento informado porque están bajo seudónimos.

Mediciones

Para medir la magnitud del factor general de inteligencia, analizamos las correlaciones de Pearson entre 15 subpruebas de WAIS-IV.

Para medir la magnitud del factor general de psicopatología entre la muestra de la población de 35 a 45 años, vinculamos a los participantes con el Registro Nacional de Pacientes, que captura diagnósticos psiquiátricos en pacientes hospitalizados (1969-2013) y pacientes externos (2001-2013) de acuerdo con la CIE-8 (1969-1986), CIE-9 (1987-1996) o CIE-10 (1997 al presente). Este registro abarca un 99% de los ingresos hospitalarios por problemas psiquiátricos y del 70% al 95% de los ingresos de pacientes externos por problemas psiquiátricos²⁴. Analizamos si a los individuos alguna vez se les había diagnosticado depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno por estrés posttraumático (TEPT), trastornos de la conducta alimentaria, abuso del consumo de alcohol, abuso de drogas, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno por oposicionista desafiante o de la conducta (TOD), autismo, tics, trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

Para medir la magnitud del factor general de psicopatología entre los adolescentes de 16 años, nos basamos en las evaluaciones de la Lista de Verificación de Comportamiento del Niño (CBCL, *Child Behavior Checklist*)²⁵ realizadas por los padres y los propios

niños²⁵. Esta consiste en ocho escalas continuas que miden ansiedad/depresión, comportamiento retraído, manifestaciones somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta disruptiva de reglas, y conducta agresiva. La CBCL es fiable y bien validada (por ejemplo, la fiabilidad media de la prueba-repetición de la prueba de evaluaciones por los padres fue 0,90 en 8 días y 0,70 en 24 meses)²⁶.

Para medir la magnitud del factor general de psicopatología en los niños de 9 años, nos basamos en las evaluaciones por los padres según el cuestionario A-TAC, de Autismo-Tics, TD/AH y otras Comorbilidades (*Autism-Tics, AD/HD and other Comorbidities*)²⁷, que consiste en escalas continuas que miden problemas de coordinación, sensoriales, de atención, impulsividad, aprendizaje, organización, memoria, lenguaje, sociabilidad, flexibilidad, tics, compulsividad, TOC, oposición desafiante y problemas de conducta. Además, incluimos la escala SCARED (*Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders*, Detección de trastornos emocionales relacionados con la ansiedad infantil) evaluada por padres, que mide la ansiedad, y el cuestionario SMFQ (*Short Mood and Feeling Questionnaire*, Cuestionario Breve de estados de Ánimo y Sentimientos) evaluado también por los padres, que mide la depresión. Estas escalas tienen buenas propiedades psicométricas (por ejemplo, la fiabilidad media de prueba-repetición de prueba de las escalas A-TAC basada en entrevistas clínicas en 2 meses fue de 0,85)²⁷⁻³⁰.

Para medir el factor general de inteligencia en el reclutamiento militar, incluimos puntuaciones de inteligencia general de la batería CAT-SEB (*Computer Aided Testing-Swedish Enlistment Battery*, Batería de Alistamiento Sueco por Ordenador), realizada durante la evaluación para el servicio militar²³. La CAT-SEB incluyó 12 subpruebas (consistencia interna media=0,83; rango=0,70 a 0,93) y requirió una media de 62 minutos para completarla. La fiabilidad estimada de la puntuación del factor general fue 0,90³¹.

Para medir el factor general de psicopatología en el reclutamiento militar, vinculamos los reclutas con el Registro Nacional de Pacientes, para examinar si se les había diagnosticado ansiedad, depresión, TEPT, trastorno bipolar, abuso de drogas, abuso de alcohol, TOD y TDAH *antes* del reclutamiento (excluimos los diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, autismo, tics y trastornos de la conducta alimentaria porque no concurrían con la suficiente frecuencia como para estimar correlaciones tetracóricas).

Luego analizamos si los participantes habían experimentado una amplia variedad de resultados *después* del reclutamiento. Incluimos tres resultados relacionados con la inteligencia. Del registro de Base de Datos de Integración Longitudinal para Seguro de Salud y Estudios de Mercado Laboral (LISA; *Longitudinal Integration Database for Health Insurance and Labor Market Studies Register*; cobertura: 1990-2013), incluimos el logaritmo del ingreso anual más elevado y el nivel de formación educativa más alto. También incluimos la puntuación más elevada en la Prueba de Aptitud Académica Sueca (SweSAT, *Swedish Scholastic Aptitude Test*), una prueba voluntaria realizada dos veces al año (final de la cobertura: 2015) que se requiere para el ingreso en las universidades suecas³².

Analizamos además 16 resultados adversos. Del Registro Nacional de Pacientes incluimos diagnósticos de intoxicación aguda por drogas o alcohol (es decir, sobredosis), y diagnósticos de tentativas de suicidio certeras y dudosas. Combinamos los diagnósticos de intento certero de suicidio con muerte por suicidio (identificados en el Registro de Defunciones). Del Registro de Fármacos Prescritos (cobertura: 2005-2013), incluimos prescripciones de medicamentos ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, estimulantes, medicamentos

antialcohol, antiopioideos, litio, antiepilépticos y antipsicóticos (clasificados según el Sistema Químico Terapéutico Anatómico, sistema ATC). Del Registro Nacional de Delitos (cobertura: 1973-2013) incluimos sentencias condenatorias de delitos a la propiedad o violentos. De LISA, incluimos el uso de beneficios de bienestar social. Todos los resultados adversos se trataron como variables binarias.

La media del tiempo de seguimiento desde la fecha de reclutamiento fue $10,9 \pm 3,3$ años. Incluimos año de nacimiento como una covariable para realizar el ajuste con respecto a tiempos de seguimiento desiguales y tendencias seculares diagnósticas. La Tabla 1 muestra las tasas de prevalencia y el tiempo medio transcurrido hasta el evento por resultado.

Análisis estadísticos

Calculamos la magnitud de los factores generales de tres formas. Nos basamos en un examen visual de las distribuciones de correlación y sus medias; en la varianza explicada por el primer componente principal (PC₁); y en la varianza común explicada (ECV)²⁰. La ECV es el coeficiente de la varianza explicada por el factor general dividida entre la varianza explicada por el modelo

Tabla 1 Estadísticas de resultados adversos

Resultado	Descriptivo	Tiempo hasta evento (años, media±DE)
Intoxicación aguda por drogas (%)	0,68	6,93±3,65
Intoxicación aguda por alcohol (%)	1,80	5,12±3,67
Tentativa de suicidio, certera (%)	1,10	6,05±3,64
Tentativa de suicidio, dudosa (%)	1,57	5,54±3,50
Prescripción de ansiolíticos (%)	10,61	9,15±3,80
Prescripción de sedantes (%)	9,08	9,46±3,79
Prescripción de ISRS (%)	12,25	9,89±3,82
Prescripción de estimulantes (%)	1,69	10,53±3,67
Prescripción de medicación antialcohol (%)	0,97	9,28±3,68
Prescripción de medicación antiopioidea (%)	0,13	11,84±3,17
Prescripción de litio (%)	0,26	10,67±3,56
Prescripción de antiepilépticos (%)	2,43	10,30±3,70
Prescripción de antipsicóticos (%)	2,19	9,96±3,78
Delitos contra la propiedad (%)	2,96	4,62±3,67
Delitos violentos (%)	4,21	5,31±3,48
Uso de beneficios de bienestar social (%)	16,07	2,92±2,55
Ingreso medio anual máximo en SEK (desviación absoluta media)	254.400 (87.770)	8,59±3,52
Nivel educativo, rango: 1-7 (DE)	4,43 (1,12)	9,89±3,28
Puntuación máxima en SweSAT, rango: 0,05-2 (DE)	1,01 (0,44)	3,98±3,04

ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SEK, corona sueca; SweSAT, Prueba de Aptitud Académica Sueca.

Nivel educativo: 1 = menos de 9 años; 2 = 9 años; 3 = 1-2 años de secundaria; 4 = 3 años de secundaria; 5 = 1-2 años de pregrado universitario; 6 = 3 o más años de pregrado universitario; 7 = estudios de postgrado.

de factor completo^{33,34}. Fluctúa de 0 (ninguna varianza modelada es atribuible al factor general) a 1 (toda la varianza modelada es atribuible al factor general).

Para derivar la ECV, llevamos a cabo el análisis del factor explorador (EFA) de las medidas de inteligencia y salud mental. Nos basamos en el análisis del factor explorador en vez del factor confirmador porque no teníamos hipótesis sólidas en torno a los patrones de carga, y porque esperábamos que los datos tuviesen una estructura compleja (es decir, que las cargas cruzadas no equivaldrían a cero).

Determinamos cuántos factores extraer con base en el diagrama, que contrasta los valores propios contra los vectores propios (para las submuestras de WAIS-IV, calculamos los valores propios por separado en cada submuestra, y luego derivamos sus medias)³⁵. Los vectores propios que contribuyen a menos de una unidad de varianza podrían ser atribuibles a la variación de la muestra³⁶. Luego rotamos los factores extraídos a uno general y a varios factores específicos utilizando la rotación Directa de Schmid-Leiman³⁷. Esta rotación canaliza la varianza compartida entre todos los indicadores hacia un factor general, y la varianza exclusiva de los subconjuntos de indicadores en factores específicos no correlacionados. Las simulaciones indican que esta rotación tiene buen desempeño³⁸.

Para la muestra de adolescentes, solo analizamos la superposición entre las autocalificaciones y las calificaciones de los padres para minimizar el posible sesgo del evaluador. Para las seis submuestras de estandarización de WAIS-IV, combinamos todas las matrices de correlación en un solo histograma; calculamos por separado el PC₁ en cada submuestra y derivamos su media (PC₁); y estimamos la ECV de una sola EFA con las cargas restringidas a la igualdad entre los diferentes seis grupos de edad.

Para evaluar la validez predictiva, examinamos la dimensionalidad de los ocho trastornos mentales utilizando el diagrama³⁵, y rotamos la solución de EFA hacia un factor general y varios factores específicos no correlacionados utilizando la estrategia Directa de Schmid-Leiman³⁷. Posteriormente, utilizamos el modelo de ecuación estructural exploratoria para efectuar regresión de cada uno de los resultados en la escala general de inteligencia, de los factores exploratorios generales y específicos, y del año de nacimiento en un modelo de regresión múltiple para calcular sus efectos singulares³⁹.

Utilizamos la regresión probit para los resultados binarios, y la regresión lineal después de la estandarización de los resultados (media = 0; varianza = 1) para los resultados continuos. Esto permitió comparar las versiones beta de regresión en la misma escala para resultados de distribución diferente. Todos los análisis se realizaron con el software Mplus, y las matrices de rotación se derivaron utilizando la rotación GPA del R-package^{40,41}.

En lo que respecta a los análisis sobre la sensibilidad de magnitud del factor general, extrajimos hasta dos factores más que los indicados por el diagrama pues el índice de ECV varía según su dimensionalidad. Suscribimos el índice ECV para mostrar en cuántos factores extraídos se basó (por ejemplo, ECV₃ indica que se basó en 3 factores extraídos). Además, dado que hay varias formas de identificar un factor general⁴², volvimos a calcular los ECV utilizando una rotación bifactor⁴³. En el caso de las seis muestras de estandarización de WAIS-IV de edad diferente, examinamos si las cargas de factores podían limitarse a la igualdad sin sufrir pérdida en el ajuste del modelo al calcular el índice de ECV.

En lo que respecta a los análisis de sensibilidad de la validez predictiva, primero realizamos los análisis sin un factor general, utilizando una rotación oblicua Geomin (correlacionada). En segundo lugar, tratamos de extraer un factor adicional por arriba y más allá

del indicado por el diagrama, y utilizar una rotación bifactor. En tercer lugar, volvemos a realizar los análisis después de excluir a todos los participantes que habían fallecido (excepto por suicidio) transcurridos cinco o más años del reclutamiento militar.

RESULTADOS

En la Figura 1 se muestran los diagramas de las cuatro muestras. La Figura 2 indica que las distribuciones de las correlaciones fueron similares para las subpruebas de WAIS-IV y las mediciones psicopatológicas. Además, las correlaciones medias, la PC_1 y los índices ECV fueron muy similares en ambos dominios. Esto indica que las magnitudes de los factores generales de inteligencia y psicopatología en gran parte no fueron distinguibles.

El diagrama de los ocho trastornos mentales en el reclutamiento indicó la existencia de dos factores (Tabla 2). Todos los trastornos cargados sustancialmente en el factor general (carga media=0,55; rango: 0,44 a 0,66). El primer factor específico captó los problemas de internalización (carga de depresión = 0,64; carga de ansiedad = 0,48),

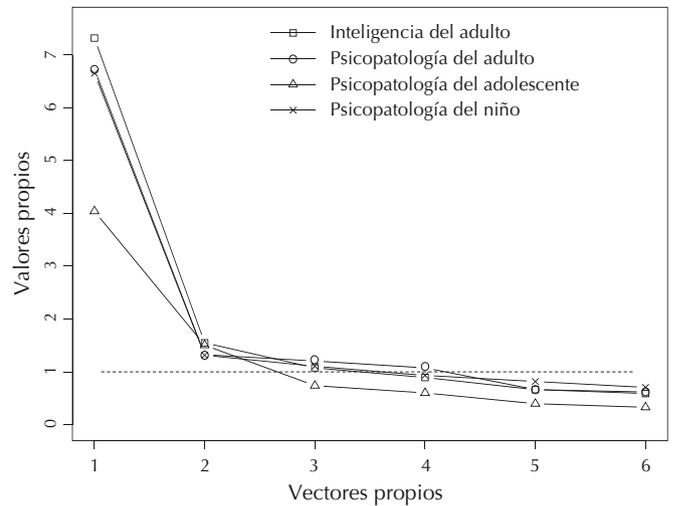
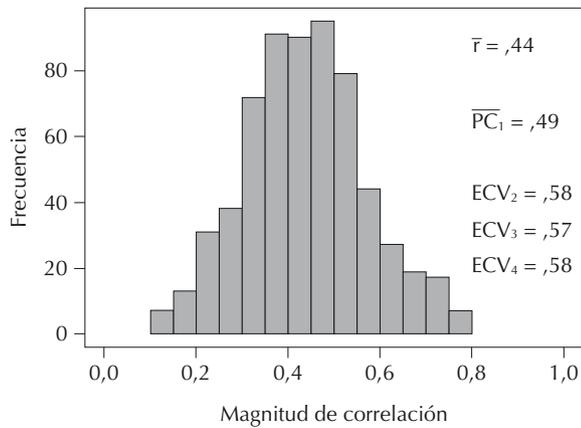
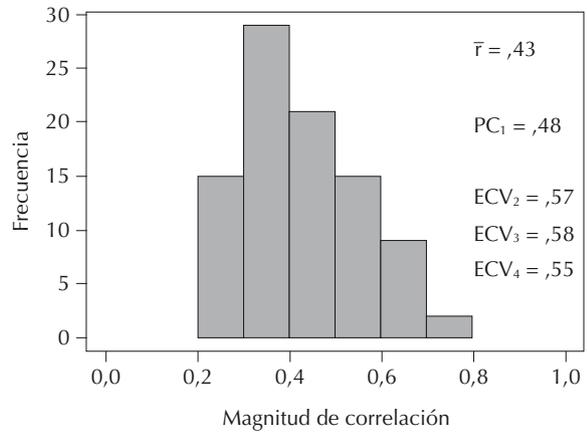


Figura 1 Diagrama para la inteligencia en el adulto, y psicopatología en el adulto, adolescente y niño.

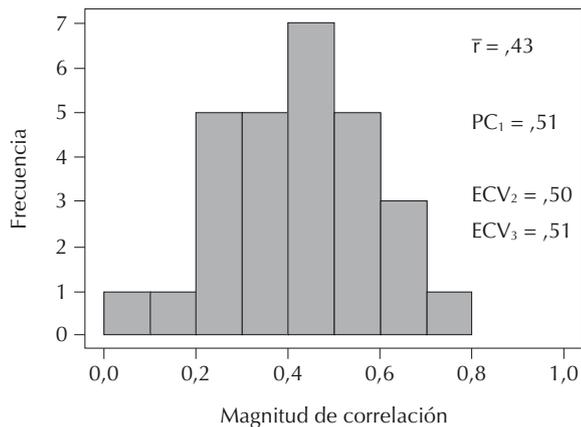
Correlaciones entre subpruebas de WAIS-IV en la edad adulta



Correlaciones entre medidas de psicopatología en la edad adulta



Correlaciones entre medidas de psicopatología en la adolescencia



Correlaciones entre medidas de psicopatología en la infancia

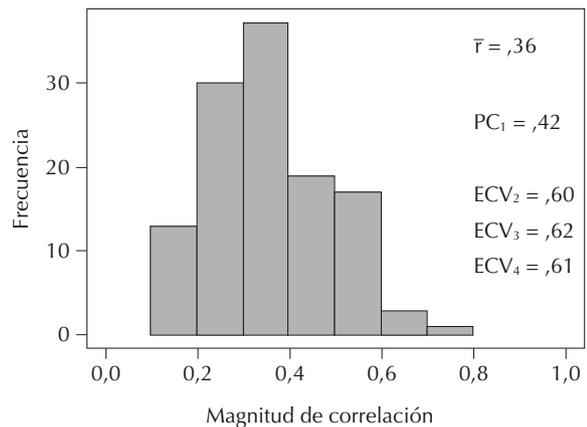


Figura 2 Histogramas de correlaciones entre subpruebas de la Escala de Wechsler para Inteligencia del adulto (WAIS-IV) en la edad adulta, y entre medidas de psicopatología en la edad adulta, adolescencia e infancia. PC_1 , varianza explicada por el primer componente principal; ECV, índice de varianza común explicada, donde el subíndice indica la dimensionalidad del factor.

y el segundo factor específico captó los problemas de externalización (carga de TOD = 0,52; carga de abuso de drogas = 0,39).

Luego efectuamos una regresión de cada resultado sobre el factor de inteligencia general y los factores psicopatológicos generales y específicos siguiendo un modelo de regresión múltiple. La Figura 3 muestra que el factor general de inteligencia de manera singular

y significativa predijo la formación educativa posterior ($\beta=0,38$; $EE=0,01$) y las puntuaciones en SweSAT ($\beta=0,48$; $EE=0,01$), pero no los ingresos anuales ($\beta=0,00$; $EE=0,01$). El factor general de psicopatología predijo, de manera singular y significativa, los 16 resultados adversos (media de $\beta=0,32$; rango: 0,15 a 0,47). Los individuos que tuvieron una calificación de una desviación estándar por

Tabla 2 Análisis del factor exploratorio de diagnósticos psiquiátricos asignados antes del reclutamiento para el servicio militar

Diagnóstico psiquiátrico	Rotación Directa de Schmid-Leiman		
	Factor general de psicopatología	Factor específico de internalización	Factor específico de externalización
Depresión	0,66	0,64	0,03
Ansiedad	0,53	0,48	0,05
Trastorno por estrés postraumático	0,54	0,42	0,12
Trastorno bipolar	0,55	0,33	0,22
Consumo excesivo de alcohol	0,44	0,07	0,37
Consumo excesivo de drogas	0,54	0,16	0,39
Trastorno por oposición desafiante o de conducta	0,62	0,10	0,52
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	0,54	0,09	0,45

Cargas $\geq 0,30$ aparecen en negrita.

Error cuadrático medio de aproximación, 0,005; IC 90%, 0,004-0,005; índice de ajuste confirmatorio, 0,983; índice de Tucker-Lewis, 0,963; χ^2 , 127.771, df, 13; $p < 0,001$

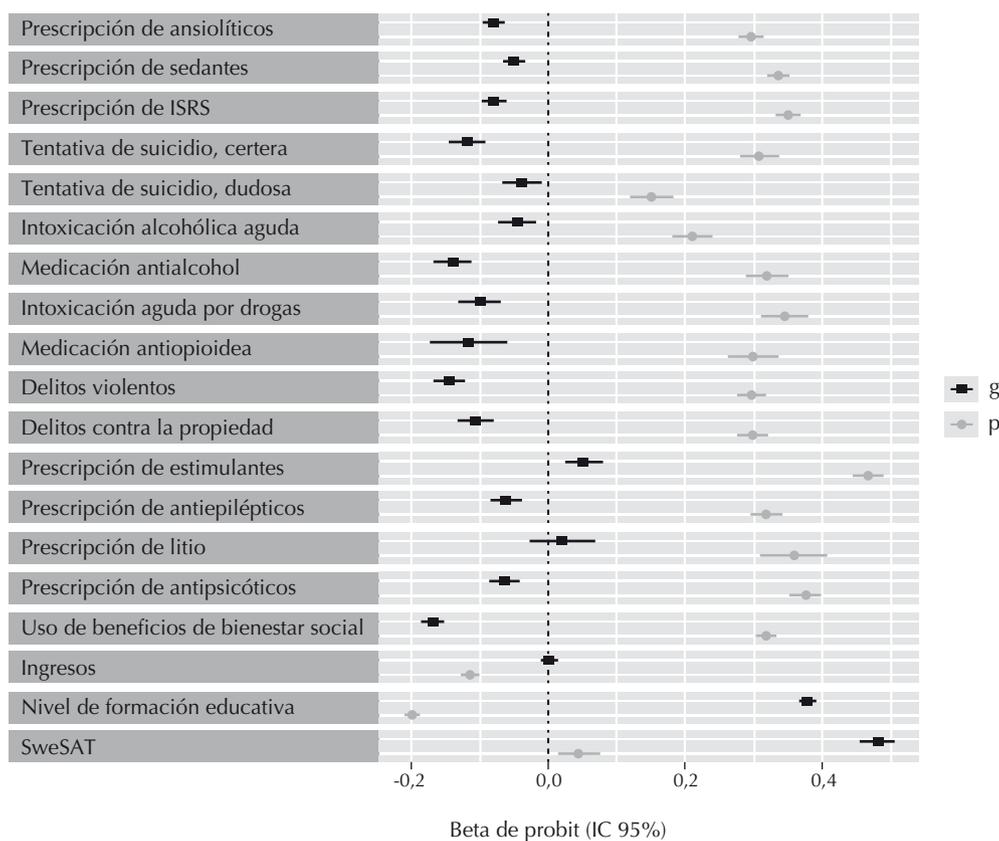


Figura 3 Asociaciones singulares entre factores de psicopatología general (p) y de inteligencia general (g) medidas en el reclutamiento para el servicio militar y los resultados posteriores. Las betas estandarizadas para ingresos, nivel de formación educativa y SweSAT se basaron en la regresión lineal. ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SweSAT, Prueba de Aptitud Académica Sueca.

encima de la media en el factor general de psicopatología tuvieron, en promedio, después de transformar la media beta de probit en odds ratio, un riesgo 79% más alto de sufrir resultados adversos.

Como se muestra en la Figura 4, los factores de psicopatología específicos predijeron principalmente resultados relacionados (por ejemplo, la internalización específica, pero no la externalización específica, predijo el factor de la prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS), demostrando que la covarianza no explicada por el factor general de psicopatología también tuvo validez predictiva.

En lo que respecta a la comparación de magnitud, los índices de ECV se mantuvieron similares entre inteligencia y psicopatología, independientemente de la dimensionalidad y de la rotación del factor general. En cuanto a las submuestras de WAIS-IV, las cargas de factor pudieron limitarse a igualdad en las seis submuestras sin una pérdida del ajuste del modelo (resultados disponibles a petición).

En cuanto a los análisis de la validez predictiva, las betas basadas en el modelo de factores correlacionados fueron similares a los factores específicos en los análisis originales, pero obviamente no mostraron el efecto del factor general. Aunque tratamos de extraer un tercer factor exploratorio de los ocho trastornos mentales en el reclutamiento militar, este factor solo contuvo cargas pequeñas (por ejemplo, carga media de Varimax = -0,03; rango: -0,07 a 0,10). Esto apuntó a una sobre-extracción, y no permitió proceder a la rotación directa de Schmid-Leiman o bifactor. Las betas también

se mantuvieron similares cuando volvimos a efectuar los análisis después de excluir todos los participantes que habían fallecido (excepto por suicidio) a los cinco o más años del reclutamiento (resultados disponibles a petición).

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos documentan que los factores generales de inteligencia y psicopatología tienen magnitudes similares, lo que indica que podría ser útil combinar indicadores de psicopatología en una puntuación “p”, de la misma forma que las subpruebas de WAIS-IV se combinan en una puntuación “g”.

Además, aunque investigaciones previas han demostrado que la psicopatología general en la infancia evaluada por los padres predice resultados adversos en la adolescencia y en la juventud¹⁵⁻¹⁸, se ha demostrado también que un factor general de psicopatología basado en diagnósticos psiquiátricos predice resultados adversos, según datos del registro, una década más tarde en la edad adulta joven, aun cuando se mantenga constante la inteligencia general. Para poner en contexto la magnitud de estas asociaciones, el factor general de psicopatología predijo los resultados adversos más o menos igual que la psicoterapia predice el posterior bienestar, o de forma similar a como la medicación para dormir reduce el insomnio a corto plazo⁶.

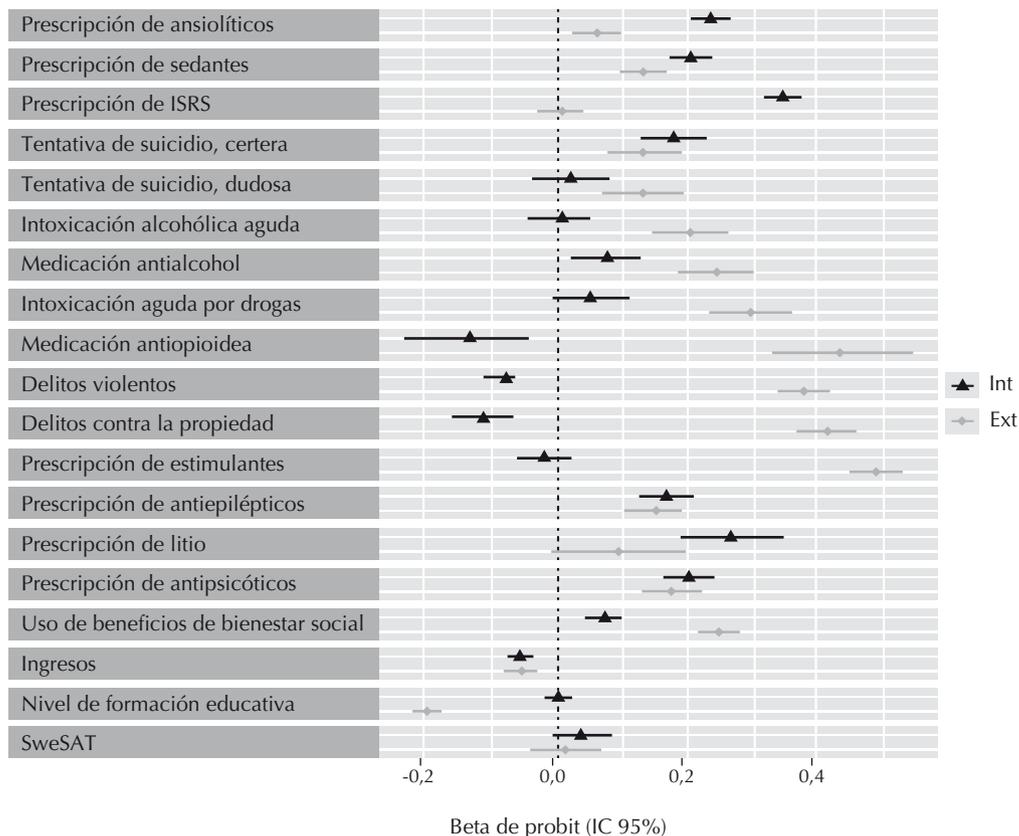


Figura 3 Asociaciones singulares entre factores específicos de internalización (Int) y externalización (Ext) en el reclutamiento para el servicio militar y resultados posteriores (todas las asociaciones ajustadas con respecto a psicopatología e inteligencia general). Las betas estandarizadas para ingresos, nivel de formación educativa y SweSAT se basaron en la regresión lineal. ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SweSAT, Prueba de Aptitud Académica Sueca.

Aún no se ha esclarecido qué es lo que mide el factor general de psicopatología. Algunas de las hipótesis plantean el neuroticismo, la impulsividad o el pensamiento irracional como rasgos de personalidad⁴⁴⁻⁴⁶. Especulamos que el factor general de psicopatología podría cuantificar el malestar general y la discapacidad, de modo similar a cómo el factor general de inteligencia cuantifica el razonamiento abstracto. Sin embargo, dada la falta de consenso sobre el significado del factor de inteligencia general que tiene un siglo de antigüedad⁴, podría no ser realista esperar una solución a este acertijo en un futuro cercano.

Independientemente de la interpretación, el factor general de inteligencia ha demostrado utilidad clínica y para la investigación en el último siglo, sugiriendo que el factor general de psicopatología podría hacerlo también^{47,48}. En cuanto a la utilidad clínica, el factor general de psicopatología podría complementar el diagnóstico. Una puntuación general de psicopatología continua o binaria (por ejemplo, pequeña, mediana y grande) puede ayudar al pronóstico; podría diferenciar entre pacientes con el mismo diagnóstico primario para indicar quién pudiera necesitar atención adicional; y podría ayudar a individuos que presentan un gran número de síntomas, pero que no cumplen los criterios para un determinado diagnóstico, a fin de que puedan acceder al tratamiento.

En cuanto a la utilidad en la investigación, hacemos eco de planteamientos previos sobre que podría ser útil para aislar el factor general de psicopatología al analizar las asociaciones con factores de riesgo^{13,14}. Como analogía, una asociación hipotética entre velocidad de procesamiento y nivel futuro de formación educativa podría no indicar especificidad; sin embargo, si tal asociación se mantuviese después de aislar la inteligencia general, brindaría apoyo más sólido a la función única de pensamiento rápido en el éxito educativo.

Este trabajo ha de interpretarse tomando en cuenta determinadas limitaciones. En primer lugar, los resultados predictivos se limitaron únicamente a hombres. Aunque una investigación previa ha demostrado que un factor general de psicopatología evaluado por los padres predecía los resultados adversos evaluados por el maestro años más tarde en una muestra de niñas, sería importante analizar si estos resultados se reproducen en mujeres¹⁷. Además, algunos de los diagnósticos tienden a presentarse junto con los resultados (por ejemplo, depresión y prescripción de ISRS), lo que podría haber aumentado las asociaciones. Sin embargo, los resultados adversos ocurrieron en los ocho años de media tras el reclutamiento, y el factor general de psicopatología predijo resultados más independientes (por ejemplo, delincuencia y uso de beneficios de bienestar social) con la misma efectividad.

En segundo lugar, es posible que las asociaciones entre indicadores de la salud mental estén influenciadas por el sesgo del colisionador⁴⁹. Individuos con múltiples trastornos podrían ser más propensos a buscar asistencia psiquiátrica, lo que conduce a una sobrestimación de las asociaciones entre trastornos en los registros nacionales. Por el contrario, individuos con múltiples síndromes podrían ser menos propensos a participar en las encuestas de investigación, lo que daría lugar a una subestimación de las asociaciones entre escalas de síntomas. Pese a estos potenciales sesgos de verificación, la métrica de la magnitud del factor general fue notablemente similar independientemente del método de muestreo. En una nota relacionada, es posible que el factor general de psicopatología pudiera representar parcialmente un sesgo de evaluación; sin embargo, en la muestra de adolescentes, analizamos únicamente la magnitud basada en la superposición entre los datos de autonotificación y los referidos por los padres. Asimismo,

parece improbable que un sesgo de evaluación predijera una gama tan amplia de resultados adversos transcurridos unos años.

En tercer lugar, puesto que es difícil predecir datos de tiempo hasta el evento en un marco basado en un modelo de ecuación estructural, solo predijimos la probabilidad de que ocurriesen o no los resultados. Los análisis de supervivencia predecirían adicionalmente la probabilidad de los eventos en función del tiempo.

En cuarto lugar, es importante tener presente que datos observados que parecen consistir en un factor general podrían generarse mediante procesos que carecen de un factor general⁵⁰⁻⁵³. Dadas las dificultades para inferir el verdadero proceso de generación de datos, probablemente es prudente tener un grado sano de escepticismo hacia todos los modelos nosológicos para protegernos contra la reificación⁵⁴. No obstante, aun cuando un proceso sin un factor general haya generado los patrones de datos observados en este estudio, el factor general de psicopatología podría todavía considerarse un índice sumario conveniente de tal proceso subyacente.

Por último, aunque los factores generales de inteligencia y psicopatología tuvieron similares magnitud y validez predictiva, también existen diferencias sustanciales entre ambos dominios. En contraste con la psicopatología, las pruebas de inteligencia tienen una respuesta lógicamente correcta, mientras que las fluctuaciones a corto plazo por lo general son más importantes en el dominio de la salud mental (por ejemplo, un episodio depresivo podría justificar esfuerzos temporales de prevención del suicidio).

En conclusión, si bien los sistemas diagnósticos actuales miden relativamente bien los diagnósticos, le dan menos importancia al cuadro sintomático general. Podría ser útil combinar indicadores de psicopatología en una única puntuación, de forma similar a cómo las subpruebas de inteligencia se combinan para integrar una puntuación general de inteligencia. Dicha puntuación única podría complementar diagnósticos específicos a la hora de elaborar planes de tratamiento o predecir el pronóstico.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el consejo de Investigación Sueco a través de la Iniciativa Sueca para la Investigación en Microdatos en el Modelo de Ciencias Sociales y Médicas (SIMSAM), beca 340-2013-5867, y por la beca 2017-01358 del Consejo de Investigación Sueco. Las fuentes de financiación no interfirieron en el diseño y realización del estudio; ni en la recolección, tratamiento, análisis e interpretación de los datos; así como tampoco en la preparación, revisión y aprobación del manuscrito; ni en la decisión para remitir el manuscrito para publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition: technical and interpretive manual. San Antonio: Pearson, 2008.
2. Carroll JB. Human cognitive abilities: a survey of factor analytic studies. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
3. Deary IJ. Intelligence. *Annu Rev Psychol* 2012;63:453-82.
4. Nisbett RE, Aronson J, Blair C et al. Intelligence: new findings and theoretical developments. *Am Psychol* 2012;67:130-59.
5. Spearman C. "General intelligence" objectively determined and measured. *Am J Psychol* 1904;15:201-92.
6. Meyer GJ, Finn SE, Eyde LD et al. Psychological testing and psychological assessment. A review of evidence and issues. *Am Psychol* 2001;56:128-65.
7. Kotov R, Ruggero CJ, Krueger RF et al. New dimensions in the quantitative classification of mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1003-11.
8. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.

9. Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP et al. the structure of genetic and environmental risk factors for syndromal and subsyndromal common DSM-IV Axis I and all axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2011;168:29-39.
10. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:90-100.
11. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y et al. Exploring comorbidity within mental disorders among a Danish national population. *JAMA Psychiatry* 2019;76:259-70.
12. Lahey BB, Applegate B, Hakes JK et al. Is there a general factor of prevalent psychopathology during adulthood? *J Abnorm Psychol* 2012;121:971-7.
13. Lahey BB, Van Hulle CA, Singh AL et al. Higher-order genetic and environmental structure of prevalent forms of child and adolescent psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:181-9.
14. 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.
15. Copeland WE, Wolke D, Shanahan L et al. Adult functional outcomes of common childhood psychiatric problems: a prospective, longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2015;72:892-9.
16. Pettersson E, Lahey BB, Larsson H et al. Criterion validity and utility of the general factor of psychopathology in childhood: predictive associations with independently measured severe adverse mental health outcomes in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018;57:372-83.
17. Lahey BB, Rathouz PJ, Keenan K et al. Criterion validity of the general factor of psychopathology in a prospective study of girls. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:415-22.
18. Laceulle OM, Chung JM, Vollebergh WAM et al. The wide-ranging life outcome correlates of a general psychopathology factor in adolescent psychopathology. *Personal Ment Health* 2020;14:9-29.
19. Grotzinger AD, Cheung AK, Patterson MW et al. Genetic and environmental links between general factors of psychopathology and cognitive ability in early childhood. *Clin Psychol Sci* 2019;7:430-44.
20. Revelle W, Wilt J. The general factor of personality: a general critique. *J Res Pers* 2013;47:493-504.
21. Lichtenstein P, Tuvblad C, Larsson H et al. The Swedish Twin Study of Child and Adolescent Development: the TCHAD-study. *Twin Res Hum Genet* 2006;10:7.
22. Anckarsater H, Lundstrom S, Kollberg L et al. The Child and Adolescent Twin Study in Sweden (CATSS). *Twin Res Hum Genet* 2011;14:495-508.
23. Carlstedt B. Cognitive abilities – aspects of structure, process and measurement. Göteborg: Göteborgs Universitet, 2000.
24. Socialstyrelsen. Bortfall och kvalitet om patientregistret. www.socialstyrelsen.se.
25. Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev* 2000;21:265-71.
26. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families, 2001.
27. Larson T, Anckarsater H, Gillberg C et al. The Autism-Tics, AD/HD and other Comorbidities inventory (A-TAC): further validation of a telephone interview for epidemiological research. *BMC Psychiatry* 2010;10:1.
28. Hansson SL, Rojvall AS, Rastam M et al. Psychiatric telephone interview with parents for screening of childhood autism-tics, attention-deficit hyperactivity disorder and other comorbidities (A-TAC) - Preliminary reliability and validity. *Br J Psychiatry* 2005;187:262-7.
29. Angold A, Costello EJ, Messer SC et al. The development of a questionnaire for use in epidemiological studies of depression in children and adolescents. *Int J Meth Psychiatr Res* 1995;5:237-49.
30. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L et al. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a replication study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1230-36.
31. Mårdberg B, Carlstedt B. Swedish Enlistment Battery (SEB): construct validity and latent variable estimation of cognitive abilities by the CAT-SEB. *Int J Select Assess* 1998;6:107-14.
32. Löfgren K. Validation of the Swedish University Entrance System: selected results from the VALUTA-Project 2001-2004. Umeå: Umeå University, 2005.
33. ten Berge JMF, Socan G. The greatest lower bound to the reliability of a test and the hypothesis of unidimensionality. *Psychometrika* 2004;69:613-25.
34. Rodriguez A, Reise SP, Haviland MG. Evaluating bifactor models: calculating and interpreting statistical indices. *Psychol Methods* 2016;21:137-50.
35. Cattell RB. The scree test for the number of factors. *Multivar Behav Res* 1966;1:245-76.
36. Kaiser HF. The application of electronic-computers to factor-analysis. *Educ Psychol Meas* 1960;20:141-51.
37. Waller NG. Direct Schmid-Leiman transformations and rank-deficient loadings matrices. *Psychometrika* 2018;83:858-70.
38. Giordano C, Waller NG. Recovering bifactor models: a comparison of seven methods. *Psychol Methods* (in press).
39. Asparouhov T, Muthen B. Exploratory structural equation modeling. *Struct Equ Modeling* 2009;16:397-438.
40. Bernaards CA, Jennrich RI. Gradient projection algorithms and software for arbitrary rotation criteria in factor analysis. *Educ Psychol Meas* 2005;65:770-90.
41. Muthén LK, Muthén BO. Mplus user's guide, 7th ed. Los Angeles: Muthén & Muthén, 2015.
42. Yung YF, Thissen D, McLeod LD. On the relationship between the higher-order factor model and the hierarchical factor model. *Psychometrika* 1999;64:113-28.
43. Jennrich RI, Bentler PM. Exploratory bi-factor analysis. *Psychometrika* 2011;76:537-49.
44. Carver CS, Johnson SL, Timpano KR. Toward a functional view of the p factor in psychopathology. *Clin Psychol Sci* 2017;5:880-9.
45. Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry* 2018;175:831-44.
46. Tackett JL, Lahey BB, van Hulle C et al. Common genetic influences on negative emotionality and a general psychopathology factor in childhood and adolescence. *J Abnorm Psychol* 2013;122:1142-53.
47. 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.
48. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
49. Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics* 1946;2:47-53.
50. Thomson GH. A hierarchy without a general factor. *Br J Psychol* 1916;8:271-81.
51. van der Maas HL, Dolan CV, Grasman RP et al. A dynamical model of general intelligence: the positive manifold of intelligence by mutualism. *Psychol Rev* 2006;113:842-61.
52. Bartholomew DJ, Deary IJ, Lawn M. A new lease of life for Thomson's bonds model of intelligence. *Psychol Rev* 2009;116:567-79.
53. Borsboom D, Cramer AO. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:91-121.
54. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:155-79.

DOI:10.1002/wps.20763

Seguridad de 80 antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos contra el déficit de atención/hiperactividad y estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos: una meta-revisión sistemática a gran escala de 78 efectos adversos

Marco Solmi¹⁻³, Michele Fornaro⁴, Edoardo G. Ostinelli^{5,6}, Caroline Zangani⁶, Giovanni Croatto¹, Francesco Monaco⁷, Damir Krinitski⁸, Paolo Fusar-Poli^{3,9-11}, Christoph U. Correll¹²⁻¹⁵

¹Neurosciences Department, University of Padua, Padua, Italy; ²Padua Neuroscience Center, University of Padua, Padua, Italy; ³Early Psychosis: Interventions and Clinical detection (EPIC) lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁴Department of Psychiatry, Federico II University, Naples, Italy; ⁵Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, and Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; ⁶Department of Health Sciences, University of Milan, Milan, Italy; ⁷Department of Mental Health, ASL Salerno, Salerno, Italy; ⁸Integrated Psychiatry Winterthur (IPW), Winterthur, Switzerland; ⁹OASIS Service, South London & Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ¹⁰Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ¹¹National Institute for Health Research, Maudsley Biomedical Research Centre, South London & Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ¹²Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, New York, NY, USA; ¹³Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; ¹⁴Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ¹⁵Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Los trastornos mentales frecuentemente comienzan en la infancia o adolescencia. Los medicamentos psicótopos tienen varias indicaciones para el tratamiento de los trastornos mentales en este grupo de edad y no raras veces se utilizan fuera de su indicación. Sin embargo, los efectos adversos de estos medicamentos requieren atención especial durante los periodos de la vida sensibles al desarrollo. Para esta meta-revisión, realizamos una búsqueda sistemática de metaanálisis en redes y metaanálisis de estudios controlados aleatorizado (ECAs), ECAs individuales y estudios de cohortes que informaron de 78 eventos adversos seleccionados a priori correspondientes a 19 categorías de 80 medicamentos psicótopos –incluyendo antidepresivos, antipsicóticos, aleatorizados para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y estabilizadores del estado de ánimo– en niños y adolescentes con trastornos mentales. Incluimos datos de nueve metaanálisis en redes, 39 metaanálisis, 90 ECAs individuales y ocho estudios de cohorte, que incluyeron 337.686 niños y adolescentes. Estaban disponibles los datos de ≥20% de los 78 eventos adversos para seis antidepresivos (sertralina, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, venlafaxina y vilazodona), ocho antipsicóticos (risperidona, quetiapina, aripiprazol, lurasidona, paliperidona, ziprasidona, olanzapina y asenapina), tres medicamentos contra el TDAH (metilfenidato, atomoxetina y guanfacina), y dos estabilizadores del estado de ánimo (valproato y litio). Entre estos medicamentos con datos sobre ≥20% de los 78 eventos adversos, surgió un perfil más seguro para escitalopram y fluoxetina entre los antidepresivos, lurasidona entre los antipsicóticos, metilfenidato entre los medicamentos contra el TDAH, y litio entre los estabilizadores del estado de ánimo. La literatura disponible planteó la mayoría de las preocupaciones sobre la seguridad de venlafaxina, olanzapina, atomoxetina, guanfacina y valproato. Las náuseas, los vómitos y la suspensión debida a eventos adversos se asociaron con mayor frecuencia con los antidepresivos; sedación, efectos secundarios extrapiramidales y aumento de peso con los antipsicóticos; anorexia e insomnio con medicamentos contra el TDAH; sedación y aumento de peso con los estabilizadores del estado de ánimo. Los resultados de esta meta-revisión sistemática cuantitativa integral y actualizada de evidencia de primer nivel con respecto a la seguridad de los antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos contra el TDAH y estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes aportan información para la práctica clínica, la investigación y las guías de tratamiento.

Palabras clave: Seguridad, tolerabilidad, niños, adolescentes, psicofarmacología, antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, psicoestimulantes, meta-revisión.

(Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. World Psychiatry 2020;19:214–232)

La infancia y la adolescencia son una etapa crucial del desarrollo biopsicosocial¹. Muchos trastornos mentales graves, si no la mayoría, tienen su inicio antes de los 18 años². La intervención precoz es una piedra angular de la psiquiatría moderna que ha demostrado resultados superiores, por ejemplo, en trastornos psicóticos y trastorno bipolar^{3,4}. Además de las intervenciones psicoterapéuticas y psicossociales, los medicamentos psicótopos suelen ser necesarios para tratar trastornos mentales graves que dan lugar a angustia subjetiva y/o significativa disfunción en la juventud.

Varios antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos contra el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y estabilizadores del estado de ánimo indicados en adultos, han recibido la aprobación regulatoria para su utilización en niños y/o adolescentes⁵, y muchos se emplean fuera de indicación⁶⁻¹⁰. Sin embargo, a pesar de la evidencia de la eficacia de varios medica-

mentos psicótopos en la juventud, la duración de la enfermedad no tratada en casos de trastorno depresivo¹¹, trastorno bipolar^{12,13}, esquizofrenia¹⁴, trastorno obsesivo-compulsivo¹⁵, trastornos de ansiedad¹⁶ y otros trastornos mentales¹⁷ suele ser prolongada^{18,19}, lo cual afecta negativamente los resultados a largo plazo^{14,20-24}. Tal retraso puede estar relacionado con varios factores. Estos ciertamente incluyen acceso reducido a la atención a causa del estigma y el autoestigma en torno a las enfermedades mentales²⁵⁻²⁷, pero también son relevantes las inquietudes derivadas del estigma o basadas en datos sobre la seguridad de los medicamentos psicótopos en niños y adolescentes²⁸⁻³⁴.

La baja calidad de los datos sobre la seguridad de los medicamentos psicótopos puede inducir potencialmente un retraso o rechazo del tratamiento, a pesar de la evidencia que indica que los medicamentos utilizados en psiquiatría en general no son menos

efectivos que los prescritos en otros campos de la medicina³⁵. Por ejemplo, la notificación deficiente de eventos adversos en ensayos controlados aleatorizados (ECAs) disponibles puede haber dado lugar a estimaciones inexactas de algunos eventos graves como la tendencia al suicidio con los antidepresivos³⁶. Además, las agencias reguladoras pueden emitir advertencias sobre eventos adversos de medicamentos, como es el caso de los antidepresivos que aumentan la tendencia al suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes³⁷, lo que puede afectar los hábitos de prescripción en el ejercicio clínico cotidiano³⁸, pero cuya validez puede por lo tanto cuestionarse^{39,40}. Al mismo tiempo, las preocupaciones sobre seguridad basadas en la evidencia y las advertencias son esenciales para fundamentar las guías de tratamiento y la asistencia clínica y son decisivas para proteger a los pacientes de acuerdo con el principio *primum non nocere*.

La evidencia sobre la seguridad de los agentes psicotropos en niños y adolescentes con trastornos mentales ha aumentado rápidamente⁴¹, pero sigue estando fragmentada. Los metaanálisis en redes (NMA) y los metaanálisis (MA) disponibles generalmente han considerado la eficacia como el resultado principal de valoración, mientras que la seguridad no suele priorizarse en los ECAs primarios ni en las síntesis de evidencia relacionadas. Además, los NMAs y los MAs solo incluyen ECAs que, por lo general, se ocupan de uno o, rara vez, pocos trastornos mentales relacionados.

Aunque los ECAs minimizan la influencia de varias fuentes de sesgo en las estimaciones de los efectos de la medicación en una población específica, también aplican estrictos criterios de selección, lo que reduce la generalización y validez externa de sus hallazgos. Por otra parte, los ECAs son a menudo relativamente pequeños y de corta duración, lo que impide la identificación adecuada de eventos adversos raros pero graves, o a largo plazo⁴². Asimismo, los NMAs y MAs generalmente se centran en el uso de medicamentos en trastornos para los que están indicados, excluyendo la evidencia sobre su uso fuera de indicación. Por consiguiente, es importante un resumen completo de la evidencia sobre la seguridad de los medicamentos psicotropos para todos los trastornos de la salud mental en los que se utilizan en niños y adolescentes, basado en ECAs y en grandes estudios de cohortes que incluyan muestras más generalizables y reflejen patrones de uso del mundo real, con el fin de fundamentar la práctica clínica.

Hasta donde sabemos, no existe una meta-revisión sistemática hasta la fecha, que se haya centrado en la seguridad de fármacos psicotropos en niños y adolescentes como resultado principal, resumiendo datos de NMAs, MAs, ECAs individuales más grandes, y estudios de cohortes equiparadas bien diseñados en todos los trastornos mentales relevantes. El objetivo de la presente meta-revisión fue proporcionar la síntesis de evidencia más extensa y completa sobre la seguridad de cuatro clases principales de fármacos psicotropos (antidepresivos, antipsicóticos, anti-TDAH y estabilizadores del estado de ánimo) en niños y adolescentes con trastornos mentales, a fin de fundamentar la toma de decisiones clínicas y el desarrollo de guías clínicas, así como para identificar áreas que precisan investigación adicional.

MÉTODOS

Criterios de búsqueda, inclusión y exclusión

Esta meta-revisión sistemática siguió un protocolo *a priori* (disponible a petición). Llevamos a cabo una búsqueda sistemática

en PubMed y PsycINFO, desde el inicio de la base de datos hasta el 7 de septiembre de 2019, utilizando una combinación exhaustiva de palabras clave tanto para medicamentos psicotropos como para resultados adversos para la salud (la secuencia de búsqueda completa está disponible a petición). Se llevaron a cabo búsquedas manuales adicionales en las listas de referencias de los artículos incluidos. Un par de autores realizó el análisis del título/resumen y una evaluación del texto completo, y reunió los datos en una hoja de excel predefinida. Un tercer autor resolvió cualquier conflicto que surgiese.

Los criterios de inclusión fueron: a) NMAs, MAs, ECAs individuales y estudios de cohortes con control respecto a factores de confusión sobre la indicación (es decir, medicamento vs placebo/ausencia de medicación en sujetos afectados por el mismo trastorno); b) datos sobre la asociación entre antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos anti-TDAH o estabilizadores del estado de ánimo, y resultados adversos para la salud; c) población de niños y/o adolescentes con algún trastorno mental.

Los criterios de exclusión fueron: a) estudios sobre trastornos diferentes a los trastornos mentales para los cuales están indicados o se utilizan medicamentos psicotropos (por ejemplo, epilepsia); b) factores de confusión sobre la indicación (es decir, comparar pacientes medicados con controles sanos), incluso si se ajustaron los análisis para covariables; c) diseños diferentes a los indicados en los criterios de inclusión; d) ausencia de datos sobre la asociación entre los medicamentos dirigidos y los resultados adversos para la salud.

Efectos adversos incluidos y medicamentos psicotropos

Los 78 eventos adversos seleccionados *a priori* fueron subdivididos en las siguientes 19 categorías: sistema nervioso central (agitación, ansiedad, astenia, irritabilidad, deterioro cognitivo, depresión, mareos, cefalea, manía, psicosis, sedación, insomnio, convulsiones, ideas/conductas/intentos de suicidio); nutricional y metabolismo (anorexia, compulsión alimentaria/aumento del apetito, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, desregulación de la glucosa/diabetes, resistencia a la insulina, aumento del perímetro de la cintura, aumento de peso/aumento del índice de masa corporal, pérdida de peso); cardiovascular (arritmias/taquicardia, miocardiopatía, enfermedad cerebrovascular, coronariopatía, hipertensión, hipotensión, miocarditis, prolongación de QT, muerte súbita cardiaca); gastrointestinal (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, síntomas gastrointestinales, daño hepático, náuseas/vómitos); genitourinario (enuresis, nefropatía/insuficiencia renal, alteraciones del ciclo menstrual, síndrome del ovario poliquístico, disfunción sexual); trastornos del movimiento (acatisia, cualquier efecto secundario extrapiramidal, temblor, distonía, discinesia tardía); descontrol de impulsos y conducta de riesgo (conducta criminal, apuestas, abuso de sustancias, conductas de auto-lesión no suicidas); endocrino (ginecomastia/galactorrea, hipo/hiperprolactinemia, hipo/hipertiroidismo); hematológico (anemia, leucocitopenia, trombocitopenia); bucal (caries dental, boca seca, sialorrea); respiratorio (insuficiencia respiratoria aguda, asma, nasofaringitis/infección de las vías respiratorias altas/neumonía); tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar); salud ósea (osteopenia/osteoporosis, fracturas); accidentes (cualquier accidente, caídas); síndrome neuroléptico maligno (síndrome neuroléptico maligno/fiebre/elevación de la creatina fosfoquinasa); cualquier tipo de cáncer; suspensión por

un evento adverso; eventos adversos graves; y mortalidad (por cualquier causa, por causas naturales, por suicidio).

Los 80 medicamentos psicótopos se subdividieron en las cuatro categorías de antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos anti-TDAH y estabilizadores del estado de ánimo. La categoría de antidepresivos incluyó nueve clases: inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (bifemelano, hidracarbazina, isocarboxazida, moclobemida, nialamida, fenelzina, pirlindol, rasagilina, safinamida, selegilina, toloxatano y tranilcipromina); tricíclicos (ATC) y tetracíclicos (ATeC) (amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina); inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) (desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran, milnacipran y venlafaxina); agonistas parciales e inhibidores de la recaptación de la serotonina (APIRS) (nefazodona, trazodona y milazodona); antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (ANASE) (mianserina y mirtazapina); inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRN) (reboxetina); inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND) (bupropion); otros (agomelatina, esquetamina, S-adenosil-metionina y vortioxetina). La categoría de antipsicóticos incluyó dos clases: antipsicóticos de primera generación (APG) (clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, molindona, perfenazina, promazina y trifluoperazina) y antipsicóticos de segunda generación (ASG) (amisulprida, aripiprazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, clozapina, iloperidona, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona). Los medicamentos anti-TDAH incluían psicoestimulantes (d-anfetamina, lisdexanfetamina y metilfenidato) y medicamentos con otros mecanismos (atomoxetina, clonidina, guanfacina y modafinilo). Los estabilizadores del estado de ánimo incluían antiepilépticos (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, pregabalina, oxcarbazepina, topiramato y valproato) y litio.

Resultados primarios y secundarios

El resultado primario fue la relación seguridad/cobertura (es decir, número de eventos adversos significativamente peores que el tratamiento con placebo/ausencia de tratamiento sobre el número de eventos adversos cubiertos por la literatura) para aquellos medicamentos psicótopos para los cuales $\geq 20\%$ de los 78 efectos seleccionados *a priori* fueron cubiertos por la literatura. Los resultados secundarios fueron la lista de eventos adversos asociados a cada medicamento, su magnitud de efecto \pm IC del 95%, y la calidad del estudio.

La magnitud de las asociaciones de cada medicamento con los principales eventos adversos se clasificó como pequeña ($\leq 0,5$), mediana (entre $>0,5$ y $<0,8$) y grande ($\geq 0,8$) para variables continuas (magnitudes de efecto >0) y umbrales inversos para magnitudes de efecto <0 . En lo que respecta a los resultados categóricos, la magnitud de las asociaciones se clasificó como pequeña (<3), mediana (entre ≥ 3 y <5) y grande (≥ 5) para odds ratios equivalentes (eOR) >1 y umbrales recíprocos para eOR $<1^{43}$.

Calidad de la evidencia

La calidad de los MAs y NMAs se midió con una versión modificada de la AMSTAR (*A Measurement Tool for the Assess-*

ment of Multiple Systematic Reviews, Herramienta de medición para la evaluación de revisiones sistemáticas múltiples)-PLUS⁴⁴, que permite medir tanto la calidad de la metodología de los (N) Mas como la calidad de los estudios incluidos en los (N)Mas (*AMSTAR-Content*, AMSTAR-Contenido).

La calidad de AMSTAR se consideró baja cuando la puntuación final fue <4 , media cuando fue 4-7, y alta cuando fue $>7^{45}$. En lo que respecta a *AMSTAR-Content*, la calidad se consideró baja cuando la puntuación final fue <4 , media cuando fue 4-6, y elevada cuando fue >6 . La calidad global de los (N)Mas se evaluó eligiendo la puntuación más baja en AMSTAR o *AMSTAR-Content*.

La calidad de los ECAs se evaluó con la herramienta Riesgo de Sesgo²⁴⁶, asignando alto riesgo, bajo riesgo, o algunas preocupaciones. La calidad de los estudios de cohorte se midió con la escala Newcastle-Ottawa (NOS)⁴⁷, y se asignó una alta calidad cuando la puntuación NOS fue ≥ 7 .

Análisis estadísticos

Extrajimos las magnitudes de efecto de efectos aleatorios \pm IC del 95% para la diferencia en la incidencia de eventos adversos específicos entre medicamentos individuales y placebo (ECAs), o entre jóvenes con trastornos mentales tratados frente a los no tratados (estudios de cohortes). Consideramos ORs, log de ORs o cocientes de riesgo (RRs) con los respectivos números necesarios para dañar (NNH) para los resultados categóricos, y las diferencias de medias estandarizadas (SMD) o diferencias de medias (MD) para los resultados continuos.

Calculamos la cobertura proporcional general de eventos adversos seleccionados *a priori* para cada uno de los medicamentos psicótopos individuales utilizando estadísticas descriptivas, y dividimos los eventos adversos cubiertos en aquellos con y sin frecuencias significativamente más altas frente a sujetos con placebo o pareados. Además, identificamos medicamentos con la mejor o peor relación de seguridad/cobertura entre aquellos que tuvieron resultados para $\geq 20\%$ de los eventos adversos.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

En la Figura 1 se presenta el algoritmo del proceso de búsqueda para las tres búsquedas sistemáticas. A nivel de título y resumen, seleccionamos 1.309 resultados para NMAs y MAs, 5.716 resultados para ECAs individuales y 8.518 resultados para estudios de cohorte. Evaluamos textos completos de 292 artículos para NMAs y MAs, 519 para ECAs individuales y 173 para estudios de cohorte. Finalmente extrajimos datos de nueve NMAs, 39 MAs, 90 ECAs individuales y ocho estudios de cohortes, que incluyeron 337.686 niños y adolescentes (120.637 para antidepresivos, 66.764 para antipsicóticos, 148.664 para medicamentos anti-TDAH y 1.621 para estabilizadores del estado de ánimo).

En el caso de los antidepresivos, incluimos cuatro NMAs^{40,48-50}, 15 MAs^{36,51-64}, 27 ECAs individuales⁶⁵⁻⁹¹ también cubiertos en esos NMA/MAs, seis ECAs adicionales⁹²⁻⁹⁷, y tres estudios de cohortes⁹⁸⁻¹⁰⁰. Hubo 120.637 jóvenes con antidepresivos, incluidos 24.659 de 139 ECAs después de descartar los ECAs duplicados en múltiples NMA/MAs (22.704 en NMA/MAs, 1.955 en ECAs adicionales), y 95.978 en tres estudios de cohortes.

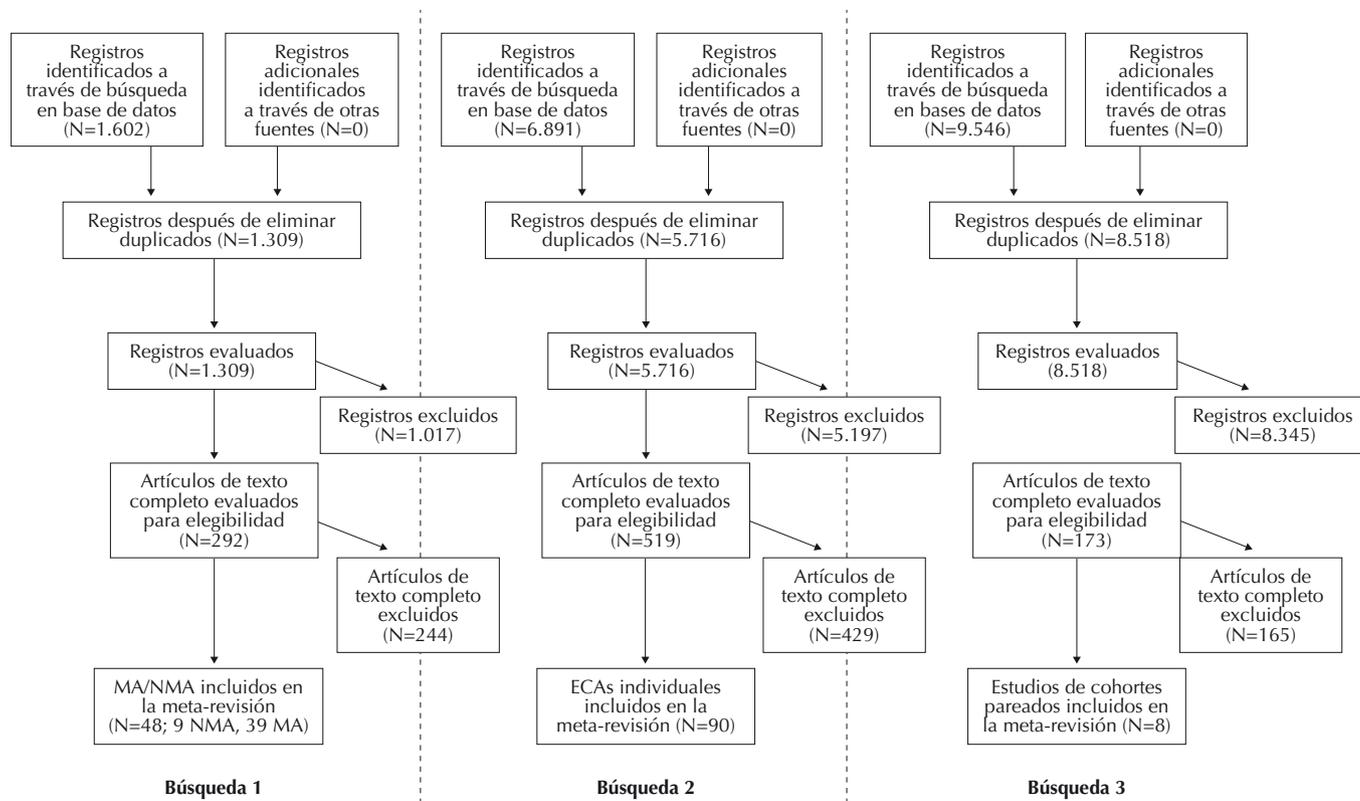


Figura 1 Algoritmo PRISMA para la inclusión de estudios. Búsqueda 1: metaanálisis en redes (NMA) y metaanálisis (MA); Búsqueda 2: ensayos aleatorizados controlados (ECAs) individuales; Búsqueda 3: estudios de cohortes con ajuste respecto a factores de confusión según indicación.

En lo que respecta a antipsicóticos, incluimos tres NMAs¹⁰¹⁻¹⁰³, 11 MAs¹⁰⁴⁻¹¹⁴, 25 ECAs individuales¹¹⁵⁻¹³⁹ también incluidos en esos NMA/MAs, tres ECAs adicionales¹⁴⁰⁻¹⁴² y dos estudios de cohortes^{99,143}. Hubo 66.764 jóvenes con antipsicóticos, incluidos 7.712 en 53 ECAs después de descartar ECAs duplicados en múltiples NMA/MAs (6.725 en NMA/MAs, 987 en ECAs adicionales) y 59.052 en dos estudios de cohortes.

En lo referente a medicamentos anti-TDAH, incluimos tres NMAs^{49,144,145}, 11 MAs¹⁴⁶⁻¹⁵⁶, 12 ECAs¹⁵⁷⁻¹⁶⁸ también incluidos en esos NMA/MAs, cinco ECAs adicionales¹⁶⁹⁻¹⁷³ y cinco estudios de cohortes^{99,174-177}. Hubo 148.664 jóvenes con medicamentos anti-TDAH que incluyeron 28.834 de 298 ECAs después de descartar ECAs duplicados en múltiples NMA/MAs (27.188 en NMA/MAs, 1.646 en ECAs adicionales), y 119.830 en cinco estudios de cohortes.

En cuanto a los estabilizadores del estado de ánimo, incluimos cuatro MAs^{107,112,178,179}, siete ECAs¹⁸⁰⁻¹⁸⁶ también incluidos en esos NMA/MAs, y cinco ECAs adicionales¹⁸⁷⁻¹⁹¹. Hubo 1.621 jóvenes en 23 ECAs después de descartar ECAs duplicados en múltiples NMA/MAs (1.244 en NMA/MAs, 377 en ECAs adicionales).

Calidad de la evidencia incluida

Entre nueve NMAs, la puntuación media de AMSTAR fue 10 (rango intercuartílico, IQR=9-11) y la media de puntuación en AMSTAR-Content fue 5 (IQR=5-7). La calidad fue moderada en dos (22,2%) NMAs y elevada en los restantes siete NMAs (77,8%). Los ECAs incluidos en NMAs tuvieron calidad moderada en seis (66,7%) NMAs, y alta calidad en tres (33,3%). La calidad gene-

ral de la evidencia de los NMAs incluidos fue moderada en seis (66,7%) y alta en tres (33,3%).

Entre 39 MAs, la media de puntuación de AMSTAR fue 9 (IQR=7-10) y la media en AMSTAR-Content fue 5 (IQR=4-6). La calidad fue moderada en 11 MAs (28,2%) y elevada en los 28 restantes (71,8%). Los ECAs incluidos en MAs tuvieron baja calidad en nueve (23,1%) MAs, calidad moderada en 23 (59,0%) y alta en siete (17,9%). La calidad general de la evidencia de los MAs incluidos fue baja en nueve (23,1%), moderada en 25 (64,1%) y alta en cinco (12,8%).

Entre 90 ECAs individuales, 26 (28,6%) tuvieron alto riesgo de sesgo, 43 (47,3%) plantearon algunas inquietudes, y 22 (24,2%) tuvieron bajo riesgo de sesgo.

Entre ocho estudios de cohortes, seis (75%) tuvieron una alta calidad según la escala Newcastle-Ottawa, y la puntuación de calidad media fue 7 (IQR=7-8).

Seguridad general de las clases de medicamentos psicotropos en niños y adolescentes con trastornos mentales

Antidepresivos

De 44 antidepresivos, 18 (40,9%) reunieron datos de eventos adversos cubiertos en la literatura. Los estudios publicados sobre antidepresivos cubrían 0-24,4% (media: 5,6%, mediana: 0%) de los eventos adversos revisados. Los detalles sobre la proporción de los 78 eventos adversos cubiertos en la literatura y de los eventos adversos que fueron significativamente peores con antidepresivos individuales frente a placebo/controles se recogen en la Tabla 1 y en la Figura 2.

Entre los antidepresivos con $\geq 20\%$ de los eventos adversos cubiertos, la mejor relación seguridad/cobertura fue para escitalopram (1/17 eventos adversos cubiertos significativamente peor) y fluoxetina (1/16), disminuyendo progresivamente para vilazodona (2/16), paroxetina (3/16), sertralina (4/19) a venlafaxina, que tuvo la peor relación seguridad/cobertura (7/16).

Cinco antidepresivos se asociaron a significativamente peor eventos de náusea/vómito (duloxetina, nefazodona, paroxetina, sertralina, vilazodona), cuatro con suspensión a causa de eventos adversos (duloxetina, imipramina, venlafaxina, vilazodona), tres con cualquier efecto secundario extrapiramidal (clomipramina, imipramina, paroxetina), dos cada uno con sedación (imipramina, nefazodona), diarrea (duloxetina, sertralina), cefalea (nefazodona, venlafaxina), anorexia (amitriptilina, venlafaxina), y aumento de peso/aumento del índice de masa corporal (escitalopram, sertralina), y uno cada uno con pérdida de peso (fluoxetina) y tendencia al suicidio (venlafaxina).

Antipsicóticos

De 21 antipsicóticos, 15 (71,4%) contaron con datos de eventos adversos cubiertos en la literatura. Los estudios sobre antipsicóticos cubrieron un rango de 0-56,4% (media: 16,6%, mediana: 2,6%) de los eventos adversos revisados. Los detalles de la proporción de los 78 eventos adversos cubiertos en la literatura y de los eventos adversos que fueron significativamente peor con antipsicóticos individuales frente a placebo/controles se recogen en la Tabla 2 y en la Figura 2.

Entre los antipsicóticos con $\geq 20\%$ de eventos adversos cubiertos, lurasidona tuvo el mejor cociente seguridad/cobertura (1/33 de eventos adversos cubiertos significativamente peores), disminuyendo progresivamente desde asenapina (2/22), quetiapina (5/37), ziprasidona (4/25), paliperidona (5/26), risperidona (12/44), aripiprazol (10/35), hasta olanzapina, que tuvo la peor relación seguridad/cobertura (13/25).

Diez antipsicóticos se asociaron con una sedación significativamente peor (aripiprazol, clozapina, haloperidol, loxapina, molindona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, ziprasidona), nueve con algún efecto secundario extrapiramidal (amisulprida, aripiprazol, haloperidol, loxapina, molindona, olanzapina, paliperidona, risperidona, ziprasidona), siete con aumento de peso/aumento del índice de masa corporal (aripiprazol, asenapina, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona), cinco con hiperprolactinemia (haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona), y tres cada uno con aumento de colesterol (aripiprazol, olanzapina, quetiapina) y aumento de glucosa/diabetes (asenapina, olanzapina, risperidona).

Medicamentos anti-TDAH

Los siete medicamentos anti-TDAH contaron con datos de eventos adversos cubiertos en la literatura. La literatura disponible cubrió 7,7-32,1% (media: 19,0%, mediana: 17,9%) de los eventos adversos revisados. Los detalles de la proporción de los 78 eventos adversos cubiertos en la literatura y de eventos adversos que fueron significativamente peores con medicamentos individuales anti-TDAH frente a placebo/controles se recogen en la Tabla 3 y la Figura 2.

Entre los medicamentos anti-TDAH con $\geq 20\%$ de eventos adversos cubiertos, metilfenidato tuvo la mejor relación seguridad/cobertura (5/25 eventos adversos cubiertos significativamente

peores), mientras que guanfacina y atomoxetina tuvieron la peor relación seguridad/cobertura (4/16 y 5/20, respectivamente).

Cinco medicamentos anti-TDAH se asociaron con significativamente peor anorexia (atomoxetina, d-anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato, modafinilo), cuatro con insomnio (d-anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato, modafinilo), tres con pérdida de peso (atomoxetina, metilfenidato, modafinilo), dos cada uno con dolor abdominal (metilfenidato, guanfacina), suspensión de la medicación a causa de eventos adversos (lisdexanfetamina, guanfacina), hipertensión (atomoxetina, lisdexanfetamina), y sedación (clonidina, guanfacina), y uno con prolongación de QT (guanfacina).

Estabilizadores del estado de ánimo

De los ocho estabilizadores del estado de ánimo, seis (75,0%) reportaron datos sobre eventos adversos cubiertos en la literatura. Los estudios publicados sobre estabilizadores del estado de ánimo abarcaron 0-24,4% (media: 12,7%, mediana: 14,1%) de los eventos adversos revisados. Los detalles sobre la proporción de los 78 eventos adversos cubiertos en la literatura y eventos adversos que fueron peores con estabilizadores del estado de ánimo individuales versus placebo/controles se recogen en la Tabla 4 y Figura 2.

Entre estabilizadores del estado de ánimo con $\geq 20\%$ de eventos adversos cubiertos, la mejor relación seguridad/cobertura surgió para el litio (0/16 eventos adversos cubiertos significativamente peores), mientras que valproato mostró la peor relación seguridad/cobertura (4/19).

Dos estabilizadores del estado de ánimo se asociaron con significativamente peor sedación (oxcarbazepina, valproato) y aumento de peso/aumento del índice de masa corporal (oxcarbazepina, valproato), y uno cada uno con pérdida de peso o anorexia (topiramato), trombocitopenia y leucocitopenia (valproato), y náuseas/vómitos (oxcarbazepina).

Evidencia de estudios que duraron ≥ 6 meses

En el caso de los antidepresivos, ningún ECA duró ≥ 6 meses, mientras que un estudio de cohortes duró de 6 a 12 meses¹⁰⁰, y dos ≥ 12 meses (rango: 12-130 meses)^{98,99}. Surgieron asociaciones significativas entre antidepresivos mixtos actuales y fracturas (magnitud de efecto pequeña, ≥ 12 meses), pero esta asociación se volvió no significativa al considerar la exposición previa a antidepresivos. Asimismo, mientras que los antidepresivos tuvieron una pequeña asociación (≥ 12 meses) con aumento de riesgo de cualquier tipo de cáncer en la primera versión de los análisis de un estudio de cohortes a gran escala, análisis adicionales de la misma base de datos no confirmaron dicha asociación al excluir medicamentos mixtos⁹⁹.

En lo que respecta a antipsicóticos, ningún ECA duró ≥ 6 meses, ningún estudio de cohortes duró 6-12 meses, mientras que dos estudios de cohortes duraron ≥ 12 meses (rango: 84-130 meses)^{99,143}. Una asociación considerable se observó entre ASG mixtos y diabetes (≥ 12 meses).

En el caso de los medicamentos anti-TDAH, ningún ECA duró ≥ 6 meses, ningún estudio de cohortes de 6 a 12 meses, mientras que cinco estudios de cohortes duraron ≥ 12 meses (rango: 12-130 meses)^{99,174-177}. Se encontró una asociación protectora considerable entre metilfenidato y cualquier tipo de cáncer (≥ 12 meses), que

Tabla 1 Seguridad de antidepresivos en niños y adolescentes con alguna enfermedad mental (eventos adversos significativamente peores que con placebo/controles)

Medicación	Eventos adversos		Evento adverso	Tipo de magnitud de efecto	Magnitud de efecto	95% CI	Fuente	Calidad	N
	cubiertos en la literatura	Eventos adversos peores que con placebo							
Antidepresivos combinados	12 (15,4%)	6 (7,7%)	Anorexia ⁴⁸ Suspensión debido a eventos adversos ⁵⁹ Fracturas ⁹⁸ Insomnio ⁶³ Náuseas/vómitos ⁶³ Tendencia suicida ⁵⁶ Cefalea ⁶³	OR RR HR RR RR RR RR	4,01 1,66 1,03 2,16 1,88 1,95 1,52	1,63-10,17 1,20-2,28 1,00-1,06 1,42-3,27 1,44-2,45 1,28-2,98 1,09-2,13	NMA MA C MA MA MA MA	M M H M M M M	26.114 6.778 50.673 1.500 2.101 3.930 688
Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina mixtos	9 (11,5%)	3 (3,8%)	Náuseas/vómitos ⁶³ Efectos adversos graves ⁵⁹ Suspensión debido a eventos adversos ⁴⁹	RR RR Log OR	1,97 2,10 -1,8	1,36-2,87 1,19-3,69 -3,4 a -0,4	MA MA NMA	M M H	688 NA 2.623
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina mixtos	14 (17,9%)	4 (5,1%)	Cefalea ⁶³ Náuseas/vómitos ⁶³ Efectos adversos graves ⁵⁹ Sequedad de boca ⁶³ Hipotensión ⁶⁴ Temblor ⁶⁴ Tendencia suicida ⁴⁹ Anorexia ⁶⁵	RR OR RR RR OR OR Log OR NA	1,27 1,89 1,72 3,28 6,78 6,29 25,1 Sig	1,03-1,56 1,42-2,52 1,12-2,63 1,82-5,90 2,06-22,26 1,78-22,17 4,5-57,4 Sig	MA MA MA MA MA MA NMA RCT	M M M M L L H M	2.297 831 NA 232 324 308 2.623 31
Tricíclicos mixtos	12 (15,4%)	4 (5,1%)	Cualquier efecto secundario extrapiramidal ⁹⁷	RR	9,35	1,28-68,6	RCT	M	60
Amitriptilina	2 (2,6%)	1 (1,3%)	Anorexia ⁶⁵	NA	Sig		RCT	M	31
Bupropión	8 (10,3%)	0 (0,0%)							
Citalopram	8 (10,3%)	0 (0,0%)							
Clomipramina	8 (10,3%)	1 (1,3%)							
Desipramina	6 (7,7%)	0 (0,0%)							
Desvenlafaxina	9 (11,5%)	0 (0,0%)							
Duloxetina	13 (16,7%)	3 (3,8%)	Diarrea ⁹³ Suspensión debido a eventos adversos ⁴⁰ Náuseas/vómitos ⁹³ Aumento de peso ⁸⁷ Pérdida de peso ⁷⁹	OR OR OR OR MD	3,26 2,80 1,93 2,30 -1,2	1,09-9,71 1,20-9,42 1,15-3,25 1,01-5,25 -1,85 a -0,55	RCT NMA RCT RCT RCT	H H H L M	556 5.260 556 312 103

Tabla 1 Seguridad de antidepressivos en niños y adolescentes con alguna enfermedad mental (eventos adversos significativamente peores que con placebo/controles) (continuación)

Medicación	Eventos adversos cubiertos en la literatura		Eventos adversos peores que con placebo		Evento adverso	Tipo de magnitud de efecto	Magnitud de efecto	95% CI	Fuente	Calidad	N
	11 (14,1%)	15 (19,2%)	1 (1,3%)	5 (6,4%)							
Fluvoxamina			1 (1,3%)		Dolor abdominal ⁸⁹	RR	1,70	1,06-2,71	RCT	M	128
Imipramina			5 (6,4%)		Cualquier efecto secundario extrapiramidal ⁹⁰	OR	7,35	1,62-33,3	RCT	M	182
					Suspensión debido a eventos adversos ⁴⁰	OR	5,49	1,96-20,9	NMA	H	5.260
Mirtazapina	2 (2,6%)		0 (0,0%)		Sequedad de boca ⁶²	RR	3,81	1,25-11,6	MA	M	56
Nefazodona	8 (10,3%)		3 (3,8%)		Hipotensión ⁴⁰	OR	13,6	1,74-107	RCT	M	182
					Sedación ⁸⁰	OR	4,44	1,22-16,2	RCT	M	182
Nortriptilina	3 (3,8%)		1 (1,3%)		Cefalea ⁹¹	NA	Sig	Sig	RCT	L	528
Paroxetina	16 (20,5%)		3 (3,8%)		Náuseas/vómitos ⁹¹	NA	Sig	Sig	RCT	L	528
					Sedación ⁹¹	NA	Sig	Sig	RCT	L	528
					Hipertensión ⁶⁷	NA	Sig	Sig	RCT	M	50
					Cualquier efecto secundario extrapiramidal ⁹⁰	OR	5,12	1,09-24,1	RCT	M	180
Sertralina	19 (24,4%)		4 (5,1%)		Insomnio ⁸²	OR	2,68	1,20-6,00	RCT	M	319
					Náuseas/vómitos ⁶⁹	OR	3,69	1,01-13,5	RCT	L	319
					Diarrea ⁶⁸	OR	3,04	1,25-7,38	RCT	H	376
					Insomnio ⁸⁴	OR	4,05	1,94-8,49	RCT	L	189
					Náuseas/vómitos ⁶⁸	OR	2,65	1,03-6,77	RCT	H	189
					Aumento de peso ⁶⁸	NA	Sig	Sig	RCT	H	376
Venlafaxina	16 (20,5%)		7 (9,0%)		Dolor abdominal ⁷⁰	OR	2,36	1,29-4,32	RCT	M	367
					Anorexia ⁷²	OR	4,25	1,55-11,63	RCT	M	323
					Suspensión debido a eventos adversos ⁴⁰	OR	3,19	1,01-18,70	NMA	H	5.260
					Cefalea ⁷²	OR	0,56	0,35-0,92	RCT	M	313
					Hipertensión ⁷⁰	NA	Sig	Sig	RCT	M	367
					Efectos adversos graves ⁷⁰	OR	4,14	1,15-14,9	RCT	M	367
					Tendencia suicida ⁴⁰	OR	0,13	0,00-0,55	NMA	H	5.260
Vilazodona	16 (20,5%)		2 (2,6%)		Suspensión debido a eventos adversos ⁹⁴	OR	8,55	1,13-64,8	RCT	H	526
					Náuseas/vómitos ⁹⁴	OR	4,40	2,43-9,76	RCT	H	526

OR, odds ratio; RR, cociente de riesgo; Log OR, logaritmo del odds ratio; HR, cociente de riesgos instantáneos; MD, diferencia media; NMA, metaanálisis en redes; MA, metaanálisis; ECA, ensayo controlado aleatorizado; C, estudio de cohortes; NA, no disponible; H, calidad alta; M, calidad media; L, calidad baja (puntuación más baja en AMSTAR o AMSTAR-Content); Sig, diferencia significativa entre medicación y placebo sin magnitud de efecto disponible

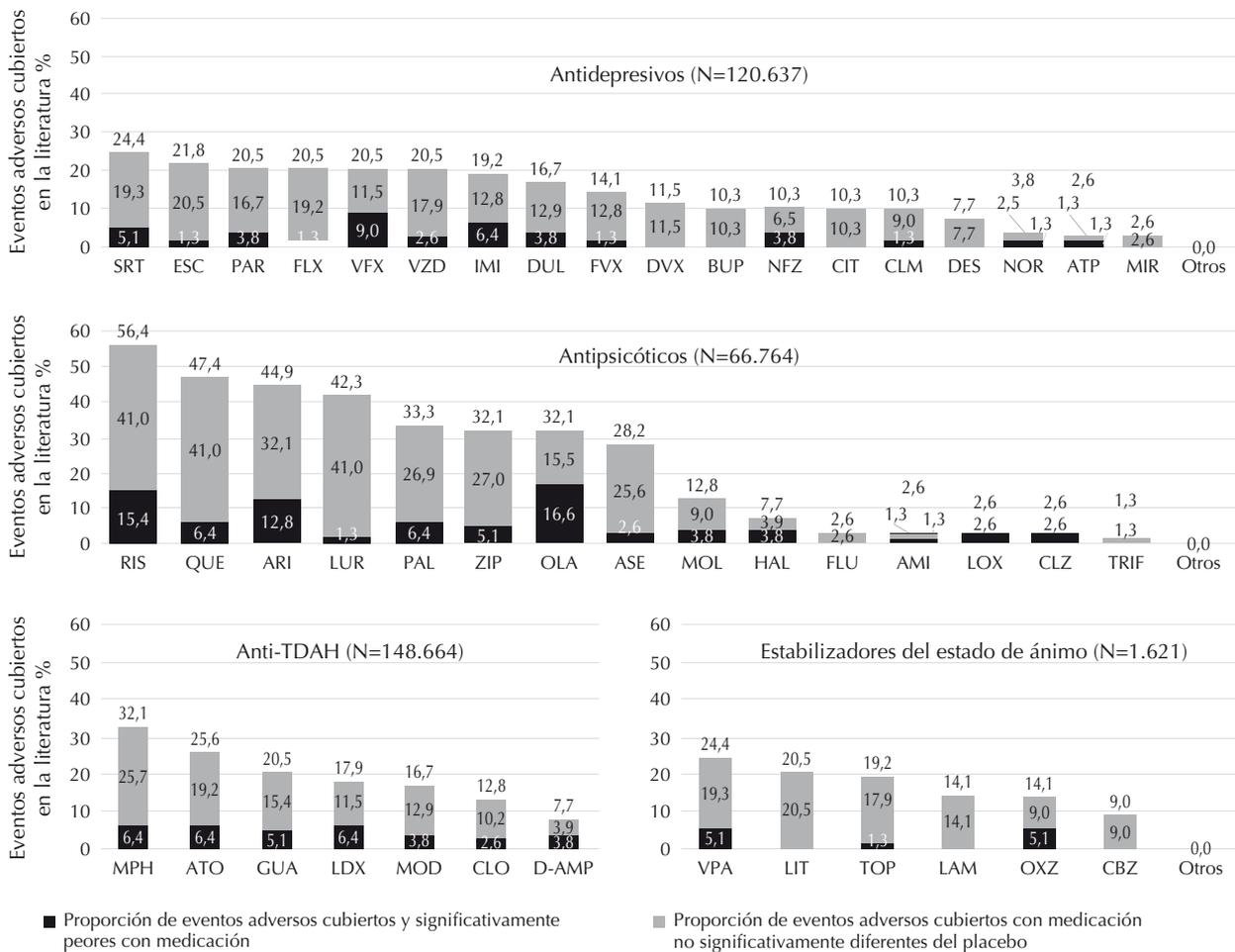


Figura 2 Proporción de eventos adversos cubiertos en la literatura que fueron significativamente peores o no significativamente diferentes del placebo, para antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos anti-déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes con enfermedad mental. AMI, amisulprida; ATP, amitriptilina; ARI, aripiprazol; ASE, asenapina; ATO, atomoxetina; BUP, bupropion; CBZ, carbamazepina; CIT, citalopram; CLM, clomipramina; CLO, clonidina; CLZ, clozapina; DES, desipramina; DVX, desvenlafaxina; D-AMP, d-anfetamina; DUL, duloxetine; ESC, escitalopram; FLX, fluoxetina; FLU, flufenazina; FVX, fluvoxamina; GUA, guanfacina; HAL, haloperidol; IMI, imipramina; LAM, lamotrigina; LIT, litio; LDX, lisdexanfetamina; LOX, loxapina; LUR, lurasidona; MPH, metilfenidato; MIR, mirtazapina; MOD, modafinilo; MOL, molindona; NFZ, nefazodona; NOR, nortriptilina; OLA, olanzapina; OXZ, oxcarbazepina; PAL, paliperidona; PAR, paroxetina; QUE, quetiapina; RIS, risperidona; SRT, sertralina; TOP, topiramato; TRIF, trifluoperazina; VPA, valproato; VFX, venlafaxina; VZD, vilazodona, ZIP, ziprasidona.

persistió tras análisis adicionales de la misma base de datos tras excluir medicamentos mixtos⁹⁹.

En cuanto a los estabilizadores del estado de ánimo, ningún ECA duró ≥ 6 meses y no se identificó ningún estudio de cohortes, de manera que no hubo datos a largo plazo sobre eventos adversos para ningún estabilizador del estado de ánimo.

DISCUSIÓN

Esta meta-revisión de 80 medicamentos psicotrópicos resumió datos sobre 78 eventos adversos preseleccionados en niños y adolescentes con enfermedad mental, cuantificando datos sobre 18 antidepresivos (N=120.637), 15 antipsicóticos (N=66.764), siete medicamentos anti-TDAH (N=148.664) y seis estabilizadores del estado de ánimo (N=1.621).

En general, el grado de cobertura de los eventos adversos preseleccionados fue 0-24,4% para antidepresivos (sin datos para 26 antidepresivos), 0-56,4% para antipsicóticos (sin datos para seis

antipsicóticos), 7,7-32,1% para medicamentos anti-TDAH (con datos para todos los medicamentos anti-TDAH) y 0-24,4% para estabilizadores del estado de ánimo (sin datos para dos estabilizadores del estado de ánimo).

Se comunicaron datos sobre $\geq 20\%$ de los eventos adversos preseleccionados solo para seis antidepresivos (sertralina, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, vilazodona), ocho antipsicóticos (risperidona, quetiapina, aripiprazol, lurasidona, paliperidona, ziprasidona, olanzapina, asenapina), tres medicamentos anti-TDAH (metilfenidato, atomoxetina, guanfacina) y dos estabilizadores del estado de ánimo (ácido valproico, litio).

Por consiguiente, la presente meta-revisión muestra que la evidencia sobre eventos adversos de medicamentos psicotrópicos en niños y adolescentes es moderada en general, y que los psicoestimulantes son los fármacos que más se han estudiado hasta ahora.

Los principales eventos adversos de los antidepresivos fueron (en orden descendente del número de medicamentos asociados con el evento adverso específico): náuseas/vómitos, suspensión de la medicación a consecuencia de eventos adversos, efectos secunda-

Tabla 2 Seguridad de antipsicóticos en niños y adolescentes con alguna enfermedad mental (eventos adversos significativamente peores que con placebo/controles)

Medicación	Eventos adversos cubiertos en la literatura		Eventos adversos peores que con placebo		Evento adverso	Tipo de magnitud de efecto	Magnitud de efecto	IC 95%	Fuente	Calidad	N
	3 (3,8%)	2 (2,6%)	10 (12,8%)	2 (2,6%)							
Antipsicóticos mixtos	3 (3,8%)	2 (2,6%)	10 (12,8%)	2 (2,6%)	Suspensión debido a eventos adversos ¹⁰⁴	RR	2,40	1,10-5,30	MA	M	942
Antipsicóticos de segunda generación mixtos	17 (21,8%)	10 (12,8%)	10 (12,8%)	2 (2,6%)	Aumento de peso ¹⁰⁴	SMD	0,60	0,30-0,90	MA	M	625
					Acatasia ¹⁰⁷	NNH	20,4	14,1-36,5	MA	M	1.118
					Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹⁰⁷	NNH	7,5	5,7-11,0	MA	M	1.118
					Diabetes ¹⁴³	IRR	10,5	2,06-33,2	C	H	37.866
					Suspensión debido a eventos adversos ¹⁰⁷	NNH	20,4	13,4-47,5	MA	M	1.118
					Distonía ¹⁰⁵	OR	3,90	1,70-8,40	MA	M	666
					Hiperprolactinemia ¹⁰⁷	NNH	7,9	6,10-11,1	MA	M	1.118
					Sedación ¹⁰⁷	NNH	4,7	3,90-6,0	MA	M	1.118
					Discinesia tardía ¹⁰⁵	OR	3,90	1,10-14,1	MA	M	666
					Temblores ¹⁰⁵	OR	3,49	1,50-8,0	MA	M	666
Amisulprida	2 (2,6%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	Aumento de peso ¹⁰⁷	NNH	10,0	7,50-14,8	MA	M	1.118
					Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹²⁴	OR	9,60	1,48-62	RCT	L	27
Aripirazol	35 (44,9%)	10 (12,8%)	10 (12,8%)	2 (2,6%)	Acatasia ¹⁰²	OR	3,10	1,0-9,0	NMA	M	2.158
					Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹⁰³	OR	3,80	2,20-6,20	NMA	M	3.258
					Astenia ¹⁰⁹	NNH	4,1	3,1-6,2	MA	M	296
					Anorexia ¹⁰⁹	OR	8,54	2,59-28,1	MA	M	405
					Aumento del colesterol ¹⁰⁸	OR	5,11	1,14-23,0	MA	M	308
					Fiebre ¹⁰⁹	RR	2,50	1,40-4,40	MA	L	120
					Sedación ¹⁰³	OR	5,89	1,23-28,2	MA	M	308
					Sialorrea ¹⁰⁹	OR	6,10	2,80-12,2	NMA	M	3.348
					Temblores ¹⁰⁹	OR	10,5	1,30-84,2	MA	M	314
					Aumento de peso ¹⁰³	OR	11,5	1,40-91,6	MA	M	313
					Aumento del índice de masa corporal ¹³⁶	OR	4,40	2,0-8,90	NMA	M	3.401
					Aumento de la glucosa ¹⁴¹	NA	Sig	Sig	RCT	M	306
					Sedación ¹⁰³	NA	Sig	Sig	RCT	M	403
Clozapina	2 (2,6%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	Aumento de peso ^{101,103}	OR	54,8	3,9-260	NMA	M	3.348
					Aumento de peso ^{101,103}	OR	13,8	2,20-49,2	NMA	M	3.401
					SMD	-0,92	-1,61 a -0,22	NMA	M	3.003	

Tabla 2 Seguridad de antipsicóticos en niños y adolescentes con alguna enfermedad mental (eventos adversos significativamente peores que con placebo/controles) (continuación)

Medicación	Efectos adversos		Efecto adverso	Tipo de magnitud de efecto	Magnitud de efecto	IC 95%	Fuente	Calidad	N
	cubiertos en la literatura	peores que con placebo							
Flufenazina	2 (2,6%)	0 (0,0%)	Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹³¹	OR	59,1	6,66-52,5	RCT	L	50
Haloperidol	6 (7,7%)	3 (3,8%)	Hiperprolactinemia ¹⁰¹ Sedación ¹⁰¹	SMD Log OR	1,0 -1,3	0,2-1,8 -2,3 a -0,3	NMA NMA	M M	3.003 3.003
Loxapina	2 (2,6%)	2 (2,6%)	Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹³¹ Sedación ¹⁰¹	OR Log OR	62,4 -1,9	7,05-55,3 -3,1 a -0,7	RCT NMA	L M	50 3.003
Lurasidona	33 (42,3%)	1 (1,3%)	Náuseas/vómitos ¹⁴²	OR	3,1	1,50-6,60	RCT	M	343
Molindona	10 (12,8%)	3 (3,8%)	Acatisia ¹⁰² Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹⁰²	OR OR	24,1 10,4	5,70-102 3,0-35,6	NMA NMA	M M	2.158 2.158
Olanzapina	25 (32,1%)	13 (16,6%)	Sedación ¹⁰² Acatisia ¹⁰² Anemia ¹¹⁹ Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹⁰³	OR OR NA OR	10,9 3,70 Sig 6,40	2,40-50,2 1,10-12,7 Sig 2,40-13,8	NMA NMA RCT NMA	M M L M	2.158 2.158 107 3.258
			Aumento del colesterol ¹⁰³ Aumento de la creatina fosfoquinasa ¹¹⁹ Aumento de la glucosa ¹⁰³ Hiperprolactinemia ^{101,103}	MD NA MD OR	4,5 Sig 2,1 15,6	1,2-7,7 Sig 0,1-4,3 4,40-41,1	NMA RCT NMA NMA	M L M M	1.784 107 1.784 3.348
			Hiperprolactinemia ^{101,103} Hipertensión ¹³⁰ Daño hepático ¹¹³ Eventos adversos sexuales ¹⁰⁸ Sedación ¹⁰³ Aumento de triglicéridos ^{103,113}	SMD NA OR MD OR OR	0,7 Sig 18,7 11,5 8,50 5,10	0,3-1,1 Sig 3,60-96,4 8,80-14,1 4,0-16,6 2,80-9,40	NMA RCT MA MA NMA MA	M L H L M M	3.003 107 265 241 3.348 268
Paliperidona	26 (33,3%)	5 (6,4%)	Aumento de peso ¹⁰³ Acatisia ¹⁰² Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹⁰² Hiperprolactinemia ¹⁰¹ Sedación ¹⁰¹ Aumento de peso ¹⁰¹	MD OR OR OR OR SMD	20,2 15,1 5,60 6,30 0,61 -2,4 -0,7	9,8-30,5 6,60-31,1 1,80-17,7 2,30-16,8 0,35-0,86 -4,4 a -0,3 -1,0 a -0,5	NMA NMA NMA NMA NMA NMA NMA	H M M M M M M	1.655 3.401 2.158 2.158 3.003 3.003 3.003

Tabla 2 Seguridad de antipsicóticos en niños y adolescentes con alguna enfermedad mental (eventos adversos significativamente peores que con placebo/controles) (continuación)

Medicación	Eventos adversos cubiertos en la literatura	Eventos adversos peores que con placebo	Evento adverso	Tipo de magnitud de efecto	Magnitud de efecto	IC 95%	Fuente	Calidad	N
Quetiapina	37 (47,4%)	5 (6,4%)	Aumento de colesterol ¹⁰³	MD	10,8	6,6-145	NMA	M	1.784
			Hiperprolactinemia ¹⁰¹	SMD	10,8	0,1-0,7	NMA	M	3.003
			Sedación ¹⁰³	OR	5,40	2,90-9,30	NMA	M	3.348
			Aumento de triglicéridos ¹⁰³	MD	19,5	11,8-27,2	NMA	M	1.655
			Aumento de peso ^{101,103}	OR	6,20	2,60-13,6	NMA	M	3.401
				SMD	-0,85	-1,09 a -0,61	NMA	M	3.003
				OR	4,0	1,40-10,9	NMA	M	2.158
				OR	3,70	2,20-6,0	NMA	M	3.258
				OR	3,89	1,77-8,53	MA	M	179
				OR	3,42	1,33-8,80	MA	M	179
Risperidona	44 (56,4%)	12 (15,4%)	Acatasia ¹⁰²	OR	3,74	1,15-12,2	RCT	H	168
			Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹⁰³	MD	3,70	1,10-6,40	NMA	M	1.784
			Astenia ¹⁰⁹	OR	38,6	8,60-126	NMA	M	1.180
			Estreñimiento ¹⁰⁹	SMD	1,40	0,80-2,0	NMA	M	3.003
			Síntomas gastrointestinales ¹¹⁵	OR	4,82	2,35-9,88	MA	M	179
			Aumento de la glucosa ¹⁰³	OR	3,14	1,26-7,80	MA	M	179
			Hiperprolactinemia ^{101,103}	OR	7,30	4,60-11,2	NMA	M	3.348
			Aumento del apetito ¹⁰⁹	OR	6,87	1,49-31,7	MA	M	179
			Nasofaringitis/infección respiratoria alta ¹⁰⁹	OR	6,0	3,0-11,0	NMA	M	3.401
			Sedación ¹⁰³	SMD	-0,61	-0,89 a -0,32	NMA	M	3.003
Trifluoperazina	1 (1,3%)	0 (0,0%)		OR	20,6	3,50-69,0	NMA	M	3.258
				OR	9,15	1,20-69,7	RCT	L	283
Ziprasidona	25 (32,1%)	4 (5,1%)	Cualquier efecto secundario extrapiramidal ¹⁰³	OR	4,80	1,10-21,1	RCT	L	283
			Mareos ¹³⁵	OR	8,70	2,70-22,0	NMA	M	3.348
			Náuseas/vómitos ¹³⁵	OR					
			Sedación ¹⁰³	OR					

OR, odds ratio; RR, cociente de riesgo; Log OR, logaritmo del odds ratio; SMD, diferencia media estandarizada; IRR, cociente de tasas de incidencia; NNH, número necesario para dañar; NMA, metaanálisis en redes; MA, metaanálisis; ECA, ensayo controlado aleatorizado; C, estudio de cohortes; NA, no disponible; H, calidad alta; M, calidad media; L, calidad baja (puntuación más baja en AMSTAR o AMSTAR-Content); Sig. diferencia significativa entre medicación y placebo sin magnitud de efecto disponible.

Tabla 3 Seguridad de medicamentos anti-déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes con alguna enfermedad mental (eventos adversos significativamente peores que con placebo/controles)

Medicación	Eventos adversos cubiertos en la literatura	Eventos adversos peores que con placebo	Evento adverso	Tipo de magnitud de efecto	Magnitud de efecto	IC 95%	Fuente	Calidad	N			
Medicamentos anti-TDAH mixtos	19 (24,4%)	19 (24,4%)	Dolor abdominal ¹⁵⁵	RR	1,44	1,03-2,00	MA	H	2.155			
			Anorexia ¹⁵⁵	RR	6,31	2,58-15,5	MA	H	2.467			
			Suspensión debido a efecto adverso ¹⁴⁴	OR	2,30	1,36-3,89	NMA	H	14.346			
			Hipertensión ¹⁴⁴	SMD	0,09	0,01-0,18	NMA	H	14.346			
			Insomnio ¹⁵⁵	RR	3,80	2,12-6,83	MA	H	2.429			
			Náuseas/vómitos ¹⁵⁵	RR	1,63	1,04-2,56	MA	H	1.579			
			Pérdida de peso ¹⁴⁴	SMD	-0,71	-1,15 a -0,27	NMA	H	14.346			
α -2 agonistas mixtos	5 (6,4%)	1 (1,3%)	Suspensión debido a eventos adversos ⁴⁹	Log OR	-29,6	-95,5 a -2,6	NMA	M	2.623			
Atomoxetina	20 (25,6%)	5 (6,4%)	Anorexia ¹⁴⁷	RR	2,51	1,77-3,57	MA	M	2.179			
			Síntomas gastrointestinales ¹⁴⁷	RR	1,76	1,51-2,07	MA	M	3.712			
			Hipertensión ¹⁴⁴	SMD	0,12	0,02-0,22	NMA	H	14.346			
			Náuseas/vómitos ¹⁵⁶	RR	1,91	1,24-2,94	MA	L	193			
			Pérdida de peso ¹⁴⁴	SMD	-0,84	-1,16 a -0,52	NMA	H	14.346			
			Hipotensión ¹⁴⁹	g de Hedges	0,52	0,15-0,89	MA	M	119			
Clonidina	10 (12,8%)	2 (2,6%)	Sedación ¹⁶⁴	OR	7,67	2,92-20,1	RCT	M	230			
			d-anfetamina	6 (7,7%)	3 (3,8%)	Anorexia ¹⁷⁰	NA	Sig	Sig	RCT	L	81
			Insomnio ¹⁷⁰			NA	Sig	Sig	RCT	L	81	
Irritabilidad ¹⁷⁰	NA	Sig	Sig			RCT	L	81				
Guanfacina	16 (20,5%)	4 (5,1%)	Dolor abdominal ¹⁶⁶	OR	4,51	1,34-15,2	RCT	M	455			
			Suspensión debido a eventos adversos ¹⁴⁴	OR	2,64	1,20-5,81	NMA	H	14.346			
			Prolongación de QT ¹⁴⁹	g de Hedges	0,33	0,12-0,54	MA	M	785			
			Sedación ¹⁴⁹	RR	2,43	1,06-5,58	MA	M	1.059			
Lisdexanfetamina			Anorexia ¹⁵⁵	RR	9,83	5,08-19,0	MA	H	1.081			
			Suspensión debido a efecto adverso ¹⁴⁵	RR	3,11	1,20-3,76	NMA	M	6.931			
			Sequedad de boca ¹⁶⁹	OR	8,63	1,13-66,0	RCT	H	547			
			Hipertensión ¹⁴⁴	SMD	0,14	0,03-0,25	NMA	H	14.346			
			Insomnio ¹⁵⁵	RR	5,91	2,84-12,3	MA	H	1.081			
Metilfenidato	25 (32,1%)	5 (6,4%)	Dolor abdominal ¹⁵⁴	RR	1,50	1,26-1,79	MA	M	5.983			
			Anorexia ¹⁵⁴	RR	3,21	2,61-3,94	MA	M	5.983			
			Insomnio ¹⁴⁸	OR	4,66	1,99-10,9	MA	M	749			
			Náuseas/vómitos ¹⁵⁴	RR	1,38	1,04-1,84	MA	M	2.630			
			Pérdida de peso ¹⁴⁴	SMD	-0,77	-1,09 a -0,45	NMA	H	14.346			
			Modafinilo	13 (16,7%)	3 (3,8%)	Anorexia ¹⁵³	RR	5,02	2,55-9,89	MA	M	921
Insomnio ¹⁵³	RR	6,16	3,40-11,2			MA	M	921				
Pérdida de peso ¹⁴⁴	SMD	-0,93	-1,59 a -0,26			NMA	H	14.346				

OR, odds ratio; RR, cociente de riesgo; Log OR, logaritmo del odds ratio; SMD, diferencia media estandarizada; NMA, metaanálisis en redes; MA, metaanálisis; ECA, ensayo controlado aleatorizado; NA, no disponible; H, calidad alta; M, calidad media; L, calidad baja (puntuación más baja en AMSTAR o AMSTAR-Content); Sig, diferencia significativa entre medicación y placebo sin magnitud de efecto disponible.

Tabla 4 Seguridad de estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes con alguna enfermedad mental (eventos adversos significativamente peores con placebo/controles)

Medicación	Eventos adversos cubiertos en la literatura	Eventos adversos peores que con placebo	Evento adverso	Tipo de magnitud de efecto	Magnitud de efecto	IC 95%	Fuente	Calidad	N
Estabilizadores del estado de ánimo mixtos	4 (5,1%)	1 (1,3%)	Sedación ¹⁰⁷	NNH	9,5	6,3-23,5	MA	L	469
Carbamazepina	7 (9,0%)	0 (0,0%)							
Lamotrigina	11 (14,1%)	0 (0,0%)							
Litio	16 (20,5%)	0 (0,0%)							
Oxcarbazepina	11 (14,1%)	4 (5,1%)	Suspensión debido a eventos adversos ¹⁸¹	OR	6,19	1,31-29,3	RCT	M	116
			Náuseas/vómitos ¹⁸¹	OR	3,66	1,33-10,1	RCT	M	116
			Sedación ¹⁸¹	OR	6,89	1,47-32,4	RCT	M	116
			Aumento de peso ¹⁸¹	NA	Sig	Sig	RCT	M	116
Topiramato	15 (19,2%)	1 (1,3%)	Anorexia ¹⁸²	OR	21,7	1,19-398	RCT	M	56
Valproato	19 (24,4%)	4 (5,1%)	Leucocitopenia ¹⁸⁰	NA	Sig	Sig	RCT	H	150
			Sedación ¹⁰⁷	NNH	7,8	5,3-15,0	MA	L	231
			Trombocitopenia ¹⁸⁰	NA	Sig	Sig	RCT	H	150
			Aumento de peso ¹⁰⁷	Magnitud de efecto	0,4	0,07-0,73	MA	L	231

OR, odds ratio; RR, cociente de riesgo; NNH, número necesario para dañar; MA, metaanálisis; ECA, ensayo controlado aleatorizado; NA, no disponible; H, calidad alta; M, calidad media; L, calidad baja (puntuación más baja en AMSTAR o AMSTAR-Content); Sig, diferencia significativa entre medicación y placebo sin magnitud de efecto disponible.

rios extrapiramidales, aumento de peso, sedación, diarrea, cefalea y anorexia. Basándose en la relación seguridad/cobertura entre fármacos con una cobertura de eventos adversos $\geq 20\%$, el perfil más inocuo fue para escitalopram y fluoxetina, y el peor para venlafaxina. Estos datos confirman, y enmarcan en un modelo más completo, los hallazgos de un NMA previo sobre antidepresivos en niños y adolescentes⁴⁰ (centrándose, no obstante, en la eficacia como resultado primario), lo que demostró que fluoxetina y escitalopram no se asociaron con más abandonos que el placebo, al contrario que venlafaxina, con una magnitud de efecto moderada (OR=3,19). En el mismo NMA, se encontró que fluoxetina era el único antidepresivo significativamente superior al placebo en lo que respecta a su impacto sobre síntomas depresivos (SMD=-0,51). Combinando los resultados de seguridad de la presente meta-revisión con la evidencia disponible sobre la eficacia de ese NMA⁴⁰, fluoxetina probablemente tiene la mejor relación daño/beneficio entre todos los antidepresivos para jóvenes, y podría proponerse como el tratamiento de primera línea para trastornos depresivos en niños y adolescentes.

Los principales eventos adversos de los antipsicóticos fueron (en orden descendente del número de medicamentos asociados al evento específico): sedación, efectos secundarios extrapiramidales, aumento de peso, hiperprolactinemia, aumento de colesterol y aumento de glucosa. Basándose en la relación seguridad/cobertura entre agentes con $\geq 20\%$ de cobertura de eventos adversos, el perfil más inocuo surgió para lurasidona, y el peor para olanzapina. Estos datos confirman en parte, y enmarcan en un modelo más exhaustivo, los hallazgos del mayor NMA de antipsicóticos en niños y adolescentes con esquizofrenia¹⁰¹ (que, no obstante, se centró en la eficacia como resultado primario). En el mismo NMA, el único antipsicótico superior a todos los demás en términos de eficacia

fue clozapina, y no surgió ninguna diferencia adicional entre otros antipsicóticos, excepto para ziprasidona, que fue inferior a molindona, olanzapina y risperidona; y para flufenazina que fue inferior al resto de antipsicóticos.

Tras combinar los resultados de seguridad de la presente meta-revisión con la evidencia disponible sobre eficacia¹⁰¹, lurasidona podría proponerse como tratamiento de primera línea para trastornos del espectro de la esquizofrenia en niños y adolescentes. Se pueden utilizar medicamentos menos tolerables pero eficaces como tratamiento de segunda línea, ajustando la elección a las expectativas y prioridades de seguridad de cada paciente individual (por ejemplo, sujetos sexualmente activos podrían preferir fármacos que no aumenten la prolactina). Es importante destacar que la clozapina debe considerarse solo para casos resistentes al tratamiento, dada la falta de evidencia sobre su seguridad en niños y adolescentes, y su pobre perfil de seguridad en adultos¹⁹², que cabe esperar sea similar en niños y adolescentes, si no peor.

Los principales eventos adversos para los medicamentos anti-TDAH (en orden descendente del número de medicamentos asociados al evento específico): anorexia, insomnio, pérdida de peso, dolor abdominal, hipertensión y sedación. Basándose en la relación seguridad/cobertura entre agentes con una cobertura de eventos adversos de $\geq 20\%$, el perfil más seguro fue para metilfenidato, y el peor para atomoxetina y guanfacina.

Nuestra exhaustiva meta-revisión proporciona una visión más precisa de los eventos adversos de medicamentos anti-TDAH, mientras que el NMA más grande hasta la fecha¹⁴⁴ no reveló diferencias entre estos medicamentos en cuanto a tolerabilidad. Sorprendentemente, metilfenidato también actuó como protector contra el cáncer cuando se hizo un seguimiento prolongado, y dicha asociación

protectora persistió tras los análisis adicionales realizados tras la exclusión de medicamentos mixtos⁹⁹. Se necesita más investigación sobre este efecto protector.

Nuestra meta-revisión muestra que tanto atomoxetina como metilfenidato inducen pérdida de peso, consistente con hallazgos previos¹⁴⁴. La sedación se observó solo con los agonistas alfa-2 clonidina y guanfacina. En el ámbito clínico, este efecto a veces puede aprovecharse para contrarrestar el insomnio, pero la sedación diurna residual puede afectar el rendimiento cognitivo en sujetos con TDAH. En términos de eficacia, en el NMA mencionado anteriormente¹⁴⁴, solo metilfenidato fue mejor que el placebo (SMD=-0,82) según calificaciones de los docentes. Además, metilfenidato fue superior a atomoxetina (SMD=0,22). Considerando los datos disponibles de seguridad y eficacia, metilfenidato podría considerarse el tratamiento de primera elección para el TDAH en niños y adolescentes.

Los principales eventos adversos de los estabilizadores del estado de ánimo fueron (con el mismo número de medicamentos asociados con el evento específico) sedación y aumento de peso. Basándose en la relación seguridad/coertura entre fármacos con una cobertura de eventos adversos $\geq 20\%$, el perfil de eventos más seguro fue para litio, y el peor para valproato. Si bien la falta de cualquier tipo de asociación entre litio y daño tiroideo/renal¹⁸⁸, así como aumento de peso¹⁹⁰, probablemente se deba al pequeño tamaño de la muestra de los ECAs incluidos (N=124 y N=31, respectivamente) y la breve duración de un ECA (tres meses)¹⁸⁸; el aumento de peso significativo inducido por el litio habría surgido durante el ECA de seis meses¹⁹⁰. Considerando la bien establecida eficacia del litio, que es el tratamiento de primera línea en el trastorno bipolar del adolescente según las guías internacionales¹⁹³, los datos disponibles en la actualidad sobre la relación daño-beneficio favorecen la elección de litio entre los estabilizadores del estado de ánimo en jóvenes. Sin embargo, sin duda se necesitan estudios de cohortes a largo plazo en este grupo de edad. Todos los antipsicóticos tienen más eventos adversos que el litio, de acuerdo con esta meta-revisión, excepto lurasidona, que al parecer tiene un perfil de seguridad comparable y podría preferirse al litio para tratar la depresión bipolar^{193,194}.

Los resultados de esta meta-revisión deben interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, en algunos faltan datos sobre eventos adversos, y son limitados en muchos de los medicamentos psicótropos revisados. La ausencia de evidencia de ciertos eventos adversos no puede considerarse como evidencia de su ausencia. Por consiguiente, es muy recomendable una notificación más completa de los eventos adversos en estudios relativos al uso de medicamentos psicótropos en niños y adolescentes.

En segundo lugar, la información sobre los eventos adversos está basada principalmente en informes espontáneos. Aunque estos subestimen la frecuencia de tales eventos, el uso de escalas de evaluación podría aumentar el nivel de ruido. Las entrevistas y/o escalas autoreportadas asegurarían una captura más completa de eventos adversos, y la aplicación de umbrales apropiados para gravedad y frecuencia mejoraría la relación señal/ruido.

En tercer lugar, eventos adversos a largo plazo e infrecuentes probablemente no están bien representados en los datos revisados, que están basados sobre todo en los ECAs a corto y medio plazo, con solo ocho estudios de cohortes de calidad metodológica suficiente que proporcionan datos a más largo plazo. En cuarto lugar, no diferenciamos los eventos adversos en función de los efectos de la dosis debido a disponer de datos limitados. En quinto lugar,

adoptamos un enfoque transdiagnóstico para recoger toda la información disponible. Aunque determinados eventos adversos posiblemente podrían diferir entre los diversos trastornos mentales, no se dispone de clara evidencia sobre esta posibilidad, y es probable que otros factores relacionados con el paciente y la medicación, que son transdiagnósticos (por ejemplo, edad, ausencia de tratamiento previo, dosis, medicamentos concomitantes), sean mucho más importantes que el diagnóstico.

Por supuesto, debe considerarse la seguridad de los medicamentos junto con su eficacia. Este no fue el foco de esta meta-revisión a gran escala, pero analizamos nuestros hallazgos en el contexto de los datos de eficacia de los NMA o MA más grandes y más recientes para la clase de medicación respectiva y su indicación principal. Finalmente, esta meta-revisión no incluye datos sobre estrategias para prevenir o mitigar eventos adversos de medicamentos psicótropos en jóvenes. Aunque esto claramente es un área importante, este tema va más allá del alcance de la presente revisión, y se ha de considerar sobre la base de revisiones y estudios específicos centrados en eventos adversos específicos de medicamentos individuales¹⁹⁵⁻²⁰¹.

En resumen, los resultados de esta meta-revisión tienen varias implicaciones clínicas, que pueden orientar sobre el uso de medicamentos psicótropos en niños y adolescentes. Primeramente, en el caso de algunos medicamentos no hay datos de gran calidad sobre eventos adversos, o son muy insuficientes, en este grupo de edad, lo que debería alertar sobre su uso. En segundo lugar, en cada una de las cuatro clases principales, proporcionamos una jerarquía de medicamentos con base en la evidencia de seguridad disponible: los agentes preferidos probablemente son fluoxetina y escitalopram entre los antidepresivos, lurasidona entre los antipsicóticos, metilfenidato entre los medicamentos anti-TDAH, y litio entre los estabilizadores del ánimo. Por el contrario, los agentes potencialmente menos preferidos basándose en su seguridad probablemente sean venlafaxina entre los antidepresivos, olanzapina entre los antipsicóticos, atomoxetina y guanfacina entre los medicamentos anti-TDAH, y valproato entre los estabilizadores del estado de ánimo.

Junto con los datos de eficacia de estos medicamentos, los resultados de esta meta-revisión exhaustiva y actualizada, de evidencia de primer nivel con respecto a la seguridad de antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos anti-TDAH y estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes pueden aportar información para la práctica clínica, la investigación y las guías de tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

E.G. Ostinelli está financiado por el National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility y el NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (beca BRC-1215-20005).

BIBLIOGRAFÍA

1. Parellada M. Why psychogeriatrics starts right after adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22:391-3.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
3. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018;75:555-65.

4. Chia MF, Cotton S, Filia K et al. Early intervention for bipolar disorder – Do current treatment guidelines provide recommendations for the early stages of the disorder? *J Affect Disord* 2019;257:669-77.
5. Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011;72:655-70.
6. Kornø KT, Aagaard L. Off-label prescribing of antipsychotics in a Danish child and adolescent mental health center: a register-based study. *J Res Pharm Pract* 2018;7:205-9.
7. Panther SG, Knotts AM, Odom-Maryon T et al. Off-label prescribing trends for ADHD medications in very young children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22:423-9.
8. Braüner JV, Johansen LM, Roesbjerg T et al. Off-label prescription of psychopharmacological drugs in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:500-7.
9. Sharma AN, Arango C, Coghill D et al. BAP Position Statement: Off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents. *J Psychopharmacol* 2016;30:416-21.
10. Shekelle P, Maglione M, Bagley S. Efficacy and comparative effectiveness of off-label use of atypical antipsychotics. *Agency Health Res Qual* 2007;6.
11. Hung C, Yu NW, Liu CY et al. The impact of the duration of an untreated episode on improvement of depression and somatic symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2245-52.
12. Dagani J, Signorini G, Nielsen O et al. Meta-analysis of the interval between the onset and management of bipolar disorder. *Can J Psychiatry* 2017;62:247-58.
13. Van Meter AR, Burke C, Youngstrom EA et al. The bipolar prodrome: metaanalysis of symptom prevalence prior to initial or recurrent mood episodes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:543-55.
14. Compton MT, Gordon TL, Goulding SM et al. Patient-level predictors and clinical correlates of duration of untreated psychosis among hospitalized first-episode patients. *J Clin Psychiatry* 2011;72:225-32.
15. Albert U, Barbaro F, Bramante S et al. Duration of untreated illness and response to SRI treatment in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2019;58:19-26.
16. Benatti B, Camuri G, Dell'Osso B et al. Which factors influence onset and latency to treatment in generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder? *Int Clin Psychopharmacol* 2016;31:347-52.
17. Kisely S, Scott A, Denney J et al. Duration of untreated symptoms in common mental disorders: association with outcomes. *Br J Psychiatry* 2006;189:79-80.
18. Rubio JM, Correll CU. Duration and relevance of untreated psychiatric disorders, 1: Psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2017;78:358-9.
19. Rubio JM, Correll CU. Duration and relevance of untreated psychiatric disorders, 2: Nonpsychotic psychiatric disorders and substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 2017;78:464-5.
20. Penttilä M, Jaäskeläinen E, Hirvonen N et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:88-94.
21. Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M et al. Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2014;152:154:45-51.
22. Compton MT, Gordon TL, Weiss PS et al. The “doses” of initial, untreated hallucinations and delusions: a proof-of-concept study of enhanced predictors of first-episode symptomatology and functioning relative to duration of untreated psychosis. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1487-93.
23. Hung CI, Liu CY, Yang CH. Untreated duration predicted the severity of depression at the two-year follow-up point. *PLoS One* 2017;12:e0185119.
24. Medeiros GC, Senço SB, Lafer B et al. Association between duration of untreated bipolar disorder and clinical outcome: data from a Brazilian sample. *Rev Bras Psiquiatr* 2016;38:6-10.
25. Kular A, Perry BI, Brown L et al. Stigma and access to care in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:1208-13.
26. Gronholm PC, Thornicroft G, Laurens KR et al. Mental health-related stigma and pathways to care for people at risk of psychotic disorders or experiencing first-episode psychosis: a systematic review. *Psychol Med* 2017;47:1867-79.
27. Gerlinger G, Hauser M, De Hert M et al. Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions. *World Psychiatry* 2013;12:155-64.
28. Ray WA, Stein CM, Murray KT et al. Association of antipsychotic treatment with risk of unexpected death among children and youths. *JAMA Psychiatry* 2019;76:162-71.
29. Galling B, Roldán A, Nielsen RE et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:247-59.
30. Isacson G, Rich CL. Antidepressant drugs and the risk of suicide in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2014;16:115-22.
31. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* 2017;31:199-215.
32. Zito JM, Burcu M. Stimulants and pediatric cardiovascular risk. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:538-45.
33. Fish FA, Kannankeril PJ. Diagnosis and management of sudden death in children. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:592-602.
34. Bell GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking antiepileptic drugs: what is the evidence? *CNS Drugs* 2009;23:281-92.
35. 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.
36. Sharma A, Guski LS, Freund N et al. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 2016;352:i65.
37. Barbui C, Cipriani A, Geddes JR. Antidepressants and suicide symptoms: compelling new insights from the FDA's analysis of individual patient level data. *Evid Based Ment Health* 2008;11:34-6.
38. Singh T, Prakash A, Rais T et al. Decreased use of antidepressants in youth after US Food and Drug Administration black box warning. *Psychiatry* 2009;6:30-4.
39. Fornaro M, Anastasia A, Valchera A et al. The FDA “black box” warning on antidepressant suicide risk in young adults: more harm than benefits? *Front Psychiatry* 2019;10:294.
40. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-90.
41. Cortese S, Tomlinson A, Cipriani A. Meta-review: network meta-analyses in child and adolescent psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:167-79.
42. Solmi M, Correll CU, Carvalho AF et al. The role of meta-analyses and umbrella reviews in assessing the harms of psychotropic medications: beyond qualitative synthesis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018;27:537-42.
43. 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 Comput* 2010;39:860-4.
44. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 2017;74:675-84.
45. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7(10).
46. Higgins JPT, Savovic J, Page MJ et al. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
47. Wells G, Shea B, O'Connell J et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
48. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017;12:e0180355.
49. Dobson ET, Bloch MH, Strawn JR. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders: a network meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2019;80:17r12064.
50. Uthman OA, Abdulmalik J. Comparative efficacy and acceptability of pharmacotherapeutic agents for anxiety disorders in children and adolescents: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:53-9.
51. Maneeton N, Srisurapanont M. Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Med Assoc Thai* 2000;83:1367-74.
52. Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004851.
53. Julious SA. Efficacy and suicidal risk for antidepressants in paediatric and adolescent patients. *Stat Methods Med Res* 2013;22:190-218.

54. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1683-96.
55. Dubicka B, Hadley S, Roberts C. Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006;189:393-8.
56. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-9.
57. Strawn JR, Welge JA, Wehry AM et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2015;32:149-57.
58. Rohden AI, Benchaya MC, Camargo RS et al. Dropout prevalence and associated factors in randomized clinical trials of adolescents treated for depression: systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39:971-92.
59. Locher C, Koechlin H, Zion SR et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1011-20.
60. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP et al. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD006997.
61. Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S et al. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD005170.
62. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017;171:1049-56.
63. Rojas-Mirquez JC, Rodriguez-Zuñiga MJM, Bonilla-Escobar FJ et al. Nocebo effect in randomized clinical trials of antidepressants in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Front Behav Neurosci* 2014;8:375.
64. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD002317.
65. Kye CH, Waterman GS, Ryan ND et al. A randomized, controlled trial of amitriptyline in the acute treatment of adolescent major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1139-44.
66. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT et al. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1314-21.
67. Geller B, Cooper TB, Graham DL et al. Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6- to 12-year-olds with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:34-44.
68. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290:1033-41.
69. Wagner KD, Berard R, Stein MB et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1153-62.
70. Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP et al. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:479-88.
71. Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q et al. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:170-9.
72. Rynn M. Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *Am J Psychiatry* 2007;164:290-300.
73. Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A et al. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:721-9.
74. March JS, Entusah AR, Rynn M et al. A randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in pediatric social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:1149-54.
75. Pfizer. Double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine ER in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *EMA Paediatric Web Synopsis*, 2011.
76. Wagner KD, Jonas J, Findling RL et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:280-8.
77. Von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:311-5.
78. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1205-15.
79. Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:773-9.
80. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:222-9.
81. Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:709-19.
82. Geller DA, Wagner KD, Emslie G et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1387-96.
83. Robb AS, Cueva JE, Sporn J et al. Sertraline treatment of children and adolescents with posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:463-71.
84. March JS, Biederman J, Wolkow R et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1752-6.
85. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V et al. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:777-84.
86. Strawn JR, Prakash A, Zhang Q et al. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:283-93.
87. Findling RL, Robb A, Bose A. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:468-80.
88. March JS. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807-20.
89. Pine DS, Walkup JT, Labellarte MJ et al. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001;344:1279-85.
90. Keller MB, Ryan ND, Strober M et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-72.
91. Mosholder AD. Nefazodone hydrochloride (Serzone) - Review and evaluation of clinical data. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pediatric/020152s032_nefazodone_Serzone_Clinical_BPCA.pdf.
92. Atkinson S, Lubaczewski S, Ramaker S et al. Desvenlafaxine versus placebo in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018;28:55-65.
93. Emslie GJ, Wells TG, Prakash A et al. Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:293-305.
94. Durgam S, Chen C, Migliore R et al. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of vilazodone in adolescents with major depressive disorder. *Paediatr Drugs* 2018;20:353-63.
95. Herscu P, Handen BL, Arnold LE et al. The SOFIA study: negative multicenter study of low dose fluoxetine on repetitive behaviors in children and adolescents with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* (in press).
96. Hollander E, Phillips A, Chaplin W et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:582-9.
97. DeVaugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J et al. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder - a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:45-9.
98. Gracious BL, Fontanella CA, Phillips GS et al. Antidepressant exposure and risk of fracture among Medicaid-covered youth. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e950-6.
99. Steinhausen HC, Helenius D. The association between medication for attention-deficit/hyperactivity disorder and cancer. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:208-13.
100. Valuck RJ, Libby AM, Sills MR et al. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS Drugs* 2004;18:1119-32.

101. Krause M, Zhu Y, Huhn M et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:659-74.
102. Pagsberg AK, Tarp S, Glinthorg D et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:191-202.
103. Cohen D, Bonnot O, Bodeau N et al. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:309-16.
104. Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE et al. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117166.
105. Ardizzone I, Nardecchia F, Marconi A et al. Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychopharmacol Bull* 2010;43:45-66.
106. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Bighelli I et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:753-65.
107. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2010;12:116-41.
108. Seida JC, Schouten JR, Mousavi SS et al. First- and second-generation antipsychotics for children and young adults. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012.
109. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B et al. Atypical antipsychotics for irritability in pediatric autism: a systematic review and network meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019;29:168-80.
110. Maneeton B, Putthi Sri S, Maneeton N et al. Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1023-32.
111. Maneeton N, Maneeton B, Putthi Sri S et al. Aripiprazole in acute treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:3063-72.
112. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A et al. Pharmacologic treatment of severe irritability and problem behaviors in autism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137 (Suppl. 2):S124-35.
113. Pringsheim T, Lam D, Ching H et al. Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2011;34:651-68.
114. Kumar A, Datta SS, Wright SD et al. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009582.
115. Aman MG, Bukstein OG, Gadow KD et al. What does risperidone add to parent training and stimulant for severe aggression in child attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:47-60.
116. Connor DF, McLaughlin TJ, Jeffers-Terry M. Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:140-56.
117. Hollander E, Wasserman S, Swanson EN et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:541-8.
118. Ichikawa H, Mikami K, Okada T et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Child Psychiatry Hum Dev* 2017;48:796-806.
119. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:60-70.
120. Loebel A, Brams M, Goldman RS et al. Lurasidone for the treatment of irritability associated with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2016;46:1153-63.
121. Marcus RN, Owen R, Kamen L et al. A Placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1110-9.
122. McCracken JT, McGough J, Shah B et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347:314-21.
123. Owen R, Sikich L, Marcus RN et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009;124:1533-40.
124. Paillère-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL et al. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 1995;152:130-4.
125. Pathak S, Findling RL, Earley WR et al. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e100-9.
126. Remington G, Sloman L, Konstantareas M et al. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:440-4.
127. Findling RL, Robb A, Nyilas M et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:1432-41.
128. Reyes M, Buitelaar J, Toren P et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone maintenance treatment in children and adolescents with disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2006;163:402-10.
129. Singh J, Robb A, Vijapurkar U et al. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry* 2011;70:1179-87.
130. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2007;164:1547-56.
131. Pool D, Bloom W, Mielke DH et al. A controlled evaluation of loxitane in seventy five adolescent schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976;19:99-104.
132. Haas M, Unis AS, Armenteros J et al. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:611-21.
133. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1441-51.
134. Findling RL, McKenna K, Earley WR et al. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:327-42.
135. Findling RL, Cavus, I, Pappadopulos E et al. Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:531-44.
136. Findling RL, Landbloom RP, Mackle M et al. Safety and efficacy from an 8 week double-blind trial and a 26 week open-label extension of asenapine in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:384-96.
137. Goldman R, Loebel A, Cucchiari J et al. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:516-25.
138. Haas M, Delbello MP, Pandina G et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2009;11:687-700.
139. Hagman J, Gralla J, Sigel E et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: A pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:915-24.
140. Findling RL, Cavus, I, Pappadopulos E et al. Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:545-57.
141. Findling RL, Landbloom RL, Szegedi A et al. Asenapine for the acute treatment of pediatric manic or mixed episode of bipolar I disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:1032-41.
142. DelBello MP, Goldman R, Phillips D et al. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:1015-25.
143. Andrade SE, Lo JC, Roblin D et al. Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics* 2011;128:1135-41.
144. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727-38.
145. Joseph A, Ayyagari R, Xie M et al. Comparative efficacy and safety of attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapies, including guanfacine extended release: a mixed treatment comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:875-97.
146. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009885.

147. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:174-87.
148. Ching C, Eslick GD, Poulton AS. Evaluation of methylphenidate safety and maximum-dose titration rationale in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019;173:630-9.
149. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:153-73.
150. Coughlin CG, Cohen SC, Mulqueen JM et al. Meta-analysis: reduced risk of anxiety with psychostimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:611-7.
151. Schachter HM, Pham B, King J et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-88.
152. Bangs ME, Wietecha LA, Wang S et al. Meta-analysis of suicide-related behavior or ideation in child, adolescent, and adult patients treated with atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:426-34.
153. Wang SM, Han C, Lee SJ et al. Modafinil for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2017;84:292-300.
154. Holmskov M, Storebø OJ, Moreira-Maia CR et al. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2017;12:e0178187.
155. Punja S, Shamseer L, Hartling L et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009996.
156. Patra S, Nebhinani N, Viswanathan A et al. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: a systematic review and meta-analysis. *Autism Res* 2019;12:542-52.
157. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry* 2008;165:721-30.
158. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ et al. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily Equasym™ XL with placebo in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006;15:450-9.
159. Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:503-11.
160. Kahbazi M, Ghoreishi A, Rahiminejad F et al. A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2009;168:234-7.
161. Biederman J, Lopez FA, Boellner SW et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110:258-66.
162. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB et al. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:727-35.
163. Hervas A, Huss M, Johnson M et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, Phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1861-72.
164. Jain R, Segal S, Kollins SH et al. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:171-9.
165. Michelson D, Faries D, Wernicke J et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108:E83.
166. Wilens TE, Bukstein O, Brams M et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:74-85.e2.
167. Biederman J, Swanson JM, Wigal SB et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 2005;116:e777-84.
168. Gittelman-Klein R, Klein DF, Katz S et al. Comparative effects of methylphenidate and thioridazine in hyperkinetic children: I. Clinical results. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1217-31.
169. Newcorn JH, Nagy P, Childress AC et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled acute comparator trials of lisdexamfetamine and extended-release methylphenidate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2017;31:999-1014.
170. Conners CK, Taylor E, Meo G et al. Magnesium pemoline and dextroamphetamine: a controlled study in children with minimal brain dysfunction. *Psychopharmacologia* 1972;26:321-36.
171. Daviss WB, Patel NC, Robb AS et al. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:189-98.
172. Tumuluru R V, Corbett-Dick P, Aman MG et al. Adverse events of atomoxetine in a double-blind placebo-controlled study in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:708-14.
173. Spencer TJ, Abikoff HB, Connor DF et al. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of oppositional defiant disorder with or without comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children and adolescents: a 4-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, forced-dose-escalation study. *Clin Ther* 2006;28:402-18.
174. McAfee AT, Holdridge KC, Johannes CB et al. The effect of pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder on risk of seizures in pediatric patients as assessed in an insurance claims database. *Curr Drug Saf* 2008;3:123-31.
175. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J et al. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2007;120:e1494-501.
176. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF et al. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:302-10.
177. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG et al. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24:99-102.
178. Hirota T, Veenstra-Vanderweele J, Hollander E et al. Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2014;44:948-57.
179. Jochim J, Rifkin-Zybutz R, Geddes J et al. Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10:CD004052.
180. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:519-32.
181. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:1179-86.
182. Delbello MP, Findling RL, Kushner S et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:539-47.
183. Belsito KM, Law PA, Kirk KS et al. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2001;31:175-81.
184. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:682-92.
185. Hollander E, Chaplin W, Soorya L et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:990-8.
186. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2010;34:1269-72.
187. Blader JC, Schooler NR, Jensen PS et al. Adjunctive divalproex versus placebo for children with ADHD and aggression refractory to stimulant monotherapy. *Am J Psychiatry* 2009;166:1392-401.
188. Yuan J, Song J, Zhu D et al. Lithium treatment is safe in children with intellectual disability. *Front Mol Neurosci* 2018;11:425.
189. Cueva JE, Overall JE, Small AM et al. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:480-90.
190. Findling RL, McNamara NK, Pavuluri M et al. Lithium for the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:287-96.
191. Findling RL, Chang K, Robb A et al. Adjunctive maintenance lamotrigine for pediatric bipolar I disorder: a placebo-controlled, randomized withdrawal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:1020-31.

192. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network metaanalysis. *Lancet* 2019;394:939-51.
193. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20:97-170.
194. Fornaro M, De Berardis D, Perna G et al. Lurasidone in the treatment of bipolar depression: systematic review of systematic reviews. *Biomed Res Int* 2017;2017:3084859.
195. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018;17:341-356.
196. Ellul P, Delorme R, Cortese S. Metformin for weight gain associated with second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2018;32:1103-12.
197. Correll CU, Sikich L, Reeves G et al. Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. *World Psychiatry* 2020;19:69-80.
198. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:9-20.
199. Luft MJ, Lamy M, DelBello MP et al. Antidepressant-induced activation in children and adolescents: risk, recognition and management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2018;48:50-62.
200. Wigal SB. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. *CNS Drugs* 2009;23 (Suppl. 1):21-31.
201. Montejo AL, Montejo L, Baldwin DS. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. *World Psychiatry* 2018;17:3-11.

DOI:10.1002/wps.20765

Estadificación clínica transdiagnóstica de la salud mental en jóvenes: una primera declaración de consenso internacional

Jai L. Shah¹⁻³, Jan Scott⁴⁻⁷, Patrick D. McGorry^{8,9}, Shane P.M. Cross⁵, Matcheri S. Keshavan¹⁰, Barnaby Nelson^{8,9}, Stephen J. Wood^{8,9,11}, Steven Marwaha¹², Alison R. Yung^{8,9}, Elizabeth M. Scott^{5,13}, Dost Öngür¹⁴, Philippe Conus¹⁵, Chantal Henry¹⁶⁻¹⁸, Ian B. Hickie⁵, for the International Working Group on Transdiagnostic Clinical Staging in Youth Mental Health¹

¹Prevention and Early Intervention Program for Psychosis (PEPP-Montreal), Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada; ²ACCESS Open Minds, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada; ³Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁴Institute of Neuroscience, University of Newcastle, Newcastle upon Tyne, UK; ⁵Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ⁶Diderot University, Paris, France; ⁷Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway; ⁸Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Melbourne, VIC, Australia; ⁹Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ¹⁰Massachusetts Mental Health Center and Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹¹School of Psychology, University of Birmingham, Birmingham, UK; ¹²Institute for Mental Health, University of Birmingham, Birmingham, UK; ¹³School of Medicine, University of Notre Dame, Sydney, NSW, Australia; ¹⁴Psychotic Disorders Division, McLean Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹⁵Treatment and Early Intervention in Psychosis Program (TIPP), Department of Psychiatry, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; ¹⁶Perception and Memory Unit, Institut Pasteur, UMR3571, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Paris, France; ¹⁷Université de Paris, Paris, France; ¹⁸Department of Psychiatry, Service Hospitalo-Universitaire, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Paris, France

Reconociendo que los marcos actuales para la clasificación y el tratamiento en psiquiatría son inadecuados, particularmente para su uso en personas jóvenes y por los servicios de intervención precoz, los modelos de estadificación clínica transdiagnóstica han ganado prominencia. Estos modelos tienen como objetivo identificar dónde se encuentran los individuos a lo largo de un proceso continuo de enfermedad, a fin de mejorar la selección del tratamiento y comprender mejor los patrones de continuidad, discontinuidad y etiopatogenia de la enfermedad. Todos estos factores son particularmente relevantes para las necesidades de búsqueda de ayuda y de salud mental que se experimentan durante el intervalo de inicio de edad máximo, o sea, los periodos de desarrollo de adolescentes y adultos jóvenes (es decir, de 12 a 25 años). Hasta la fecha, las etapas progresivas en los modelos transdiagnósticos típicamente se han definido mediante conjuntos de síntomas tradicionales que distinguen los trastornos “sub-umbral” del “nivel umbral”, aunque ambos requieren evaluación clínica y posibles intervenciones. Aquí planteamos que los modelos de estadificación deben ir más allá de la progresión de la enfermedad para captar dimensiones adicionales de la extensión de la enfermedad, según se pone de manifiesto por la aparición de comorbilidad/complejidad mental o física o un cambio notable en un constructo biológico vinculado. Para desarrollar más el consenso en este campo emergente, explicamos con detalle los principios y premisas en que se fundamenta la estadificación clínica transdiagnóstica en la salud mental de los jóvenes, de qué manera se pueden poner en práctica estos modelos, y las implicaciones de estos planteamientos para la investigación y el desarrollo de nuevos sistemas de servicio. Posteriormente, proponemos una agenda para la próxima década, que incluya brechas de conocimiento, la necesidad de participación de múltiples interesados, y un proceso internacional de colaboración para avanzar tanto en la ciencia como en la implementación.

Palabras clave: Estadificación clínica, salud mental en jóvenes, transdiagnóstico, progresión, extensión, heterotipia, homotipia, servicios de salud, transformación de servicios.

(Shah JL, Scott J, McGorry PD, Cross SPM, Keshavan MS, et al. Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World Psychiatry* 2020;19:233–242)

En la práctica clínica, los profesionales de la salud responden a individuos que se presentan para ser atendidos en diferentes momentos del curso de una enfermedad. Incluso con una anamnesis detallada, las evaluaciones suelen realizarse sin una estrategia sistemática que permita incorporar factores de riesgo, antecedentes, trayectorias individuales o evolución proyectada de la enfermedad en la selección del tratamiento inicial o de las etapas de prevención secundaria¹. Entre otras cosas, los enfoques actuales generalmente carecen de validez predictiva para la evolución futura de la enfermedad².

El objetivo de comprender cómo síntomas iniciales, síndromes, comorbilidades físicas y de salud mental³, y dificultades sociales y laborales relacionadas, remiten o evolucionan con el tiempo, requiere, por consiguiente, el desarrollo de modelos clínicos más innovadores⁴. Críticamente, estos modelos necesitan integrar factores de riesgo previos y en curso y la evolución de la enfermedad individual en nuevos modelos para la selección del tratamiento personalizado y la organización de la atención médica continua⁵.

Este objetivo es especialmente crucial en aquellos trastornos que tienen su inicio durante importantes periodos de transición neurobiológica y desarrollo social, como el de la adolescencia a la edad adulta joven^{6,7}. En este periodo del desarrollo, es necesario delinear

patrones de continuidad y discontinuidad (a nivel individual) entre los primeros fenómenos mentales o los trastornos evidentes que surgen en la infancia⁸⁻¹⁰ (dominados por manifestaciones cognitivas, atencionales y conductuales fundamentales) y los trastornos más parecidos a los del adulto que se manifiestan durante la adolescencia y la edad adulta joven. Estos últimos consisten principalmente en manifestaciones del estado de ánimo, perceptuales y cognitivas complejas, que tienen mayor probabilidad de volverse persistentes, recurrentes o con deterioro crónico^{11,12}.

Estudios epidemiológicos recientes¹³ han demostrado claramente patrones complejos de aparición de psicopatología, junto con su continuidad homotípica y heterotípica^{14,15} y la aparición de inestabilidad diagnóstica¹³ y comorbilidad artefactual¹⁶ a nivel individual. Esto subraya la necesidad de adoptar un amplio enfoque “transdiagnóstico” –uno que considere al individuo ubicado a lo largo de un proceso continuo multidimensional y evolutivo de la enfermedad– en lugar de un punto de vista estrecho tradicional basado en el concepto histórico de riesgo de desarrollo de un “trastorno” de tipo adulto único y categóricamente discreto^{15,17}.

Los modelos clínicos tradicionales han priorizado la identificación de trastornos mentales discretos, en gran parte como base

para proceder a decisiones de tratamiento basadas en evidencia. Sin embargo, tales trastornos “discretos” suelen representar síndromes completamente formados, prototípicos y relativamente tardíos que se atienden en los sistemas de servicios de salud mental especializados o secundarios para adultos en el ámbito internacional¹⁸. Estos trastornos dominan los sistemas de clasificación internacional, que se utilizan no solo para la práctica clínica sino también para la investigación etiológica, fisiopatológica, de predicción y de intervención^{19,20}. Irónicamente, a pesar de estar enmarcados como casos “puros”, estos individuos suelen presentar trastornos complejos y comórbidos, que requieren intervenciones terapéuticas múltiples o intensivas.

Por consiguiente, existe una necesidad urgente de generar definiciones clínicas que reconozcan el curso de desarrollo fluido de las enfermedades mentales y que a la vez sean adecuadas para utilizarse en servicios con el objetivo de intervenir en una etapa “temprana”, durante las fases iniciales de la enfermedad²¹. Tal cambio también necesita diferenciar los factores de riesgo anteriores (por ejemplo, maltrato infantil, trastorno del neurodesarrollo de inicio en la infancia) –algunos de los cuales pueden abordarse mediante medidas de salud generales basadas en la población– de estados clínicos leves (con baja probabilidad de progresión de la enfermedad) que se benefician de intervenciones de apoyo pero no específicas, y de síndromes atenuados (con más probabilidad de progresión) que pueden requerir intervención activa inmediata o prevención secundaria²².

Desde nuestro punto de vista, las definiciones más claras de cada una de estas etapas y los límites clínicos o fisiopatológicos entre ellas exigen una comprensión simultánea de los principios que sustentan la estadificación clínica, un modelo consensuado para poner en práctica la estadificación y sus implicaciones, y una agenda de investigación clínica para avanzar en el campo. Esperamos que, al articular con detalle estos elementos y crear una hoja de ruta para la investigación y colaboración internacional, se pueda proporcionar una base empírica sólida para una mejor práctica clínica e investigación centrada en la juventud que a su vez impulse a las partes interesadas y genere un mayor impulso.

MODELOS ACTUALES Y FUTUROS

Las taxonomías psiquiátricas tradicionales no han podido captar las complejidades de las enfermedades emergentes y tempranas, la continuidad y la comorbilidad, en gran parte como consecuencia de nuestra comprensión limitada de los procesos fisiopatológicos subyacentes^{23,24}. En otros campos de la medicina –como oncología, reumatología y medicina cardiovascular– la estadificación clínica suele vincularse con la progresión de la enfermedad (del síndrome clínico primario o la fisiopatología), extensión de la enfermedad (es decir, complicaciones más allá de la fisiopatología primaria), pronóstico y en la selección de tratamiento según la etapa²⁵.

En el cáncer, la comprensión evolutiva de la progresión de la enfermedad ha permitido el desarrollo de un modelo de estadificación basado en el desarrollo del tumor-ganglios-metástasis (TNM) que diferencia entre las etapas anatomopatológicas (pTNM, basado en el examen microscópico tumoral después de su resección quirúrgica) y las etapas clínicas (cTNM, basado en toda la información clínica y de investigación disponible)²⁶. Además, avances recientes en relación con los mecanismos inmunitarios que intervienen en la progresión del cáncer han dado lugar a estrategias de tratamiento cada vez más refinadas²⁷. Aquí la capacidad para vincular la pre-

sentación clínica con la fisiopatología se obtiene del conocimiento detallado de la etiología y de los biomarcadores longitudinales.

Asimismo, la atención personalizada es el objetivo final de la estadificación clínica en psiquiatría. En gran parte como consecuencia del movimiento de intervención precoz, y comenzando con la psicosis temprana, la estadificación clínica transdiagnóstica en la salud mental de los jóvenes tiene el objetivo patente de mejorar la atención clínica para los jóvenes que ingresan en nuestros sistemas de servicios de salud²⁸. Sin embargo, todavía se carece de un consenso en lo que respecta a cómo definir mejor, probar y luego refinar iterativamente los límites clínicos clave del concepto.

Es importante señalar que la etapa de un individuo difiere de su estado clínico actual. Las medidas basadas en el estado, como los síntomas y el funcionamiento, a menudo experimentan una remisión parcial o incluso completa, por lo que el estado clínico se vuelve reversible. Sin embargo, el logro de un estado mejorado (por ejemplo, recuperación funcional o remisión de síntomas) en cualquier etapa no garantiza que haya revertido el proceso subyacente de la enfermedad. Por este motivo, el concepto de estadificación clínica en los trastornos mentales es unidireccional: es decir, la etapa de un individuo puede pasar de tener únicamente factores de riesgo a síndromes clínicos inespecíficos, y posteriormente a etapas más tempranas o más tardías de la enfermedad activa, pero no en la dirección inversa. De hecho, el conocimiento de la etapa clínica más alta de una persona incorpora detalles importantes en relación con sus propios antecedentes personales (curso longitudinal), que a su vez contiene información que puede ser relevante para predecir la trayectoria futura, seleccionar el tratamiento y formular el pronóstico. Aplicar una operativa de la estadificación y los estados clínicos, de una manera que incluya ambos, será un aspecto esencial para una futura agenda de investigación clínica.

Pese a la unidireccionalidad de la estadificación, es fundamental tener en cuenta que la progresión de las etapas iniciales a las posteriores es probabilística más que inevitable. En otras palabras, es muy probable que los individuos que avancen a una etapa determinada son los que actualmente están próximos a esa etapa, mientras que los que tienen menos probabilidades de avanzar son los que en la actualidad se hallan en las etapas más incipientes. Por consiguiente, la estadificación promueve asertivamente la prevención y el tratamiento dirigidos a la recuperación o remisión completa de presentaciones (estados) agudas, independientemente de la etapa clínica en que acuda la persona para asistencia médica.

De acuerdo con los principios de intervención precoz⁴, el objetivo final de la estadificación es la utilidad clínica. Los modelos de estadificación en la salud mental típicamente han diferenciado entre las etapas clínicas tempranas –que se supone tienen bajas tasas de progresión a trastornos graves, persistentes o recurrentes, lo que pone el foco central en la prevención– y las etapas más avanzadas, que se caracterizan por tasas más altas de persistencia, deterioro y progresión de la enfermedad, lo que exige una intervención clínica intensiva²². En todas las etapas, la opción óptima, intensidad y duración de la intervención activa, o las estrategias de prevención secundaria, deben tener en cuenta la probabilidad de progresión a etapas posteriores. Esto implica que pueden requerirse paquetes asistenciales de intensidad y duración diferentes para lograr estos objetivos, con más probabilidades de requerirse en etapas posteriores, más intervenciones intensivas, especializadas y multimodales (aunque con mayor riesgo potencial y entregados durante períodos más largos). Los modelos de estadificación transdiagnóstica pluripotencial recientes también han propuestos límites dimensionales para las etapas progresivas, lo que se tra-

Tabla 1 Ejemplos de modelos de estadificación recientes de salud mental juvenil

Etapa	Definición Síntomas	Funcionamiento	Neurocognición
0	No hay síntomas actuales, riesgo aumentado del trastorno	No hay cambio histórico	Normal a disfunciones leves
1a	Síntomas leves o inespecíficos (QIDS 0-11)	Cambio funcional leve/disminución; GAF 70-100	Déficits neurocognitivos leves o perfil relativamente normal
1b	Síntomas moderados pero sub-umbral (QIDS 11-20, YMRS >9, síntomas psicóticos atenuados)	Deterioro funcional a estado de caso (GAF <70)	Cambios neurocognitivos moderados, particularmente en la atención, aprendizaje o función ejecutiva (por ejemplo, disminución de 0,5-1,0 DE en relación con el CI premórbido)
2	Trastorno de umbral completo con síntomas moderados a graves (QIDS >20, YMRS >15, cumple criterios CAARMS/SIPS)	Deterioro funcional (GAF <50)	Disfunciones neurocognitivas (disminución de 1,0-1,5 DE en relación con el CI premórbido)
3	Remisión incompleta o recaída	Deterioro funcional persistente (GAF <40)	Disminución persistente en neurocognición (>1,5 DE en relación con el CI premórbido), incluyendo cognición social
4	Enfermedad grave, que no remite o refractaria	Deficiente eficacia del tratamiento pese a intervenciones persistentemente intensivas (GAF <30)	Similar a la etapa 3, con poca efectividad del tratamiento pese a intervenciones persistentemente intensivas

QIDS, inventario rápido de sintomatología depresiva (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*); YMRS, escala de evaluación de manía en jóvenes (*Young Mania Rating Scale*); CAARMS, evaluación integral de estados mentales en riesgo (*Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*); SIPS, entrevista estructurada de síndromes con riesgo de psicosis (*Structured Interview of Psychosis-risk Syndromes*); GAF, evaluación global del funcionamiento (*Global Assessment of Functioning*).

duce en cambios o aumentos en la gravedad de las presentaciones clínicas primarias (Tabla 1). Específicamente, los síndromes que constan de síntomas inespecíficos (principalmente ansiedad y depresión –etapa 1a) o conjuntos de síntomas más complejos pero todavía atenuados (etapa 1b), se diferencian de los síndromes que se caracterizan por fenómenos más discretos y persistentes (por ejemplo, síntomas maníacos, alteraciones perceptuales, síntomas depresivos graves –etapa 2), síndromes recurrentes/con episodios múltiples (etapa 3) o persistentes/sin remisiones (etapa 4), con umbrales correspondientes para cambios del funcionamiento o la neurocognición^{2,18,29}. Las especificaciones de cada etapa difieren ligeramente entre los modelos.

Este enfoque “transdiagnóstico” implica que la estadificación puede aplicarse a presentaciones clínicas tanto dentro como a través de límites diagnósticos tradicionales, y captar tanto la progresión homotípica como heterotípica^{30,31}. La progresión homotípica puede ser el desarrollo de una depresión grave después de una forma más leve, o el desarrollo de una psicosis a nivel umbral después de un síndrome atenuado previo caracterizado por experiencias psicóticas breves y no persistentes. Por el contrario, los cambios heterotípicos podrían incluir típicamente manía de nueva aparición o síndrome psicótico de nueva aparición en individuos que previamente solo habían experimentado episodios depresivos unipolares. Una ventaja clave del enfoque transdiagnóstico pluripotencial es que su alcance más amplio puede facilitar mejor la predicción del curso futuro de la enfermedad que aquellos enfoques que se organizan dentro o alrededor de silos diagnósticos².

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA TRANSDIAGNÓSTICA: EL CAMINO A SEGUIR

Planteamos que el desarrollo ulterior de la estadificación clínica para los jóvenes debe incluir actualmente dos tareas decisivas. En primer lugar, requiere modelos que puedan capturar mejor la

complejidad de los síndromes emergentes de salud mental, yendo más allá de las nociones clásicas de trastornos “sub-umbral” y “umbral”³². Las manifestaciones clínicas de las presentaciones “sub-umbral” rara vez integran una de las principales categorías de diagnóstico: con mayor frecuencia son diversas y mal definidas, con mezclas de ansiedad, síntomas depresivos, trastornos del sueño y otros síntomas que frecuentemente se transforman con el tiempo.

Las nociones de “umbral” también son inconsistentes en aquellos trastornos más relevantes para la salud mental de los jóvenes. Por ejemplo, en vez de tratar todos los trastornos “de umbral completo” como comparables, los trastornos por ansiedad suelen considerarse estados “de riesgo” para los trastornos depresivos. Los trastornos depresivos se consideran como estados de riesgo para los trastornos psicóticos, mientras que los trastornos depresivos unipolares de umbral completo también se han considerado como estados de riesgo para los trastornos bipolares. De esta manera, los conceptos actuales de “umbral” siguen basándose en los sistemas de diagnóstico existentes, creando la noción artefactual de pureza diagnóstica una vez que ha surgido un “trastorno de salida” supra-umbral; mientras que la realidad suele ser de más, no menos, complejidad y comorbilidad en el curso del tiempo.

En segundo lugar, cualquier programa de investigación sobre estadificación clínica debe diferenciar más claramente el concepto de progresión de la enfermedad del de extensión de la enfermedad. Aunque la idea de *progresión* implica inherentemente un cambio de diagnóstico categórico a dimensionalidad, también se vincula con nociones de cambios escalonados significativos en el estado clínico (por ejemplo, de la convicción delirante parcial a completa), no simples aumentos de la gravedad, intensidad o duración de los síntomas. Implica que en algún momento en particular a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, es posible el agravamiento, sobre todo si no se proporcionan tratamientos específicos apropiados o estrategias de prevención secundaria.

La *extensión*, por el contrario, es fundamentalmente multidimensional y puede ser independiente de la progresión (Figura 1).

PROGRESIÓN ↓	Etapa	EXTENSIÓN Complejidad/comorbilidad →					
		Mental (ejemplos)			Física (ejemplos)		
		Neurocognición	Consumo de sustancias	Tendencia suicida	Metabólica	Cardiorrespiratoria	Autoinmune
	Subclínica	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Necesidad clínica pero con síntomas leves e inespecíficos	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Necesidad clínica pero con síntomas moderados/atenuados (síntomas maníacos, ideas sobrevaloradas sin convicción, etc.)	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Síntomas graves (contenido completo delirante, manía, etc.) consistente con un primer episodio	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Recurrente/múltiples episodios						
	Persistente/sin remisión						

Figura 1 Modelo de estadificación multidimensional revisado para la salud mental juvenil que incorpora elementos de progresión y extensión.

Extensión significa que el proceso de la enfermedad ha adquirido características nuevas y más complejas. Esto se puede instrumentalizar como uno o más de: a) aparición de comorbilidades de salud mental o física (por ejemplo, inicio de dependencia de sustancias junto a síntomas o disfunción de salud mental; aparición de complicaciones metabólicas o autoinmunes); b) un cambio marcado en un constructo biológico vinculado (por ejemplo, aparición de un marcador objetivo de disfunción circadiana en un individuo con trastorno bipolar⁷). Por último, los modelos de estadificación previos han agrupado la neurocognición con síntomas y funcionamiento^{18,29}. Si bien puede haber alguna evidencia de esto en trastornos como psicosis^{33,34} y trastorno bipolar^{35,36}, es improbable que eso ocurra en decrementos sincronizados en todos los trastornos³⁷. Por lo tanto, la extensión también puede estar marcada por c) un constructo neuropsicológico independiente (por ejemplo, marcado deterioro en medidas objetivas de la función cognitiva, como memoria verbal o función ejecutiva).

ESTADIFICACIÓN Y UTILIDAD CLÍNICA

Dado que la progresión o extensión de la enfermedad implica un incremento escalonado de la gravedad o complejidad, junto con un mayor riesgo de persistencia o recidiva, debe acompañarse de una necesidad correspondiente de instigar un cambio categórico en las estrategias indicadas de tratamiento inmediato o de prevención. La diferenciación entre progresión y extensión significa que las intervenciones deben volverse más intensivas en el caso de la primera, o puede ser necesario ampliarlas y expandirlas en el caso de la segunda. Ejemplos de repuesta a cambios progresivos en los síntomas clínicos centrales y en el funcionamiento sería el uso de litio después de un primer episodio maníaco o el inicio de antipsicóticos en relación con un claro primer inicio de enfermedad psicótica. Ejemplos de repuesta a la extensión de la enfermedad

serían modificaciones de la dieta y/o metformina para individuos cuya enfermedad incluye grados variables de disregulación metabólica, o añadir una terapia psicosocial dirigida a la autolesión y a los pensamientos suicidas en individuos en quienes surgen estos elementos.

En el caso de enfermedad cardiovascular, la estadificación se basa en reducciones individualmente enfocadas de los factores de riesgo conocidos que pueden evaluarse desde el punto de vista clínico (por ejemplo, dejar de fumar, o reducir la tensión arterial o el colesterol en individuos con alto riesgo familiar), seguidas del inicio de estrategias de prevención secundaria o intervención inmediata basadas en cambios en la etapa clínica²³. Del mismo modo, las intervenciones preventivas dirigidas a abordar las etapas más incipientes de las alteraciones de salud mental pueden ser más eficaces a nivel de la población que a nivel individual. Más adelante, la prevención “indicada” puede tener lugar a nivel individual³⁸.

En etapas todavía más avanzadas, el énfasis debe hacerse primero en examinar qué estrategias de tratamiento nuevo, combinado o alternativo son necesarias para mejorar los resultados inmediatos o prevenir la progresión o la extensión de la enfermedad; y la “traducción inversa” de esto para identificar las transiciones críticas, coyunturas o discontinuidades escalonadas en el curso de la enfermedad (que podrían distinguir entre etapas putativas) que abordan tales intervenciones. La medida en que las transiciones clínicas se corresponden con “marcadores” objetivos o neurobiológicos también es objeto de investigación clínica activa^{6,37}; mantener un enfoque central en la utilidad clínica puede permitir la estadificación para abordar críticas recientes en relación con la búsqueda de la psiquiatría hasta ahora inútil de biomarcadores específicos de trastornos³⁹⁻⁴¹.

Por último, reconocemos que hay otros modelos en desarrollo o enunciados que también consideran la naturaleza transdiagnóstica de las enfermedades mentales, especialmente para fines de investigación⁴¹⁻⁴⁴. No los vemos como enfoques competitivos: la

estadificación clínica está diseñada principalmente para mejorar la prestación de cuidados muy personalizados, y su atractivo es que está explícitamente concebida para el ejercicio clínico. Y la estadificación está particularmente bien preparada para contribuir a la salud mental de los jóvenes, dado que está en sincronía con el impulso ya establecido hacia una intervención precoz más amplia y el desarrollo de servicios^{2,4,45}.

DECLARACIÓN DE CONSENSO INTERNACIONAL

A pesar de sus muchas expectativas⁴⁶, la estadificación clínica todavía no se ha adoptado ampliamente en la práctica clínica, los servicios de salud mental o la investigación en sistemas de salud. A fin de acelerar su estudio y perfeccionamiento, y siguiendo las aportaciones de expertos internacionales en salud mental juvenil, proponemos un enfoque coordinado que: a) se centra en la estadificación clínica transdiagnóstica en la salud mental de los jóvenes (edad de inicio 12-25 años); b) se basa en principios subyacentes a la utilidad de la estadificación clínica en medicina general; y c) propone una agenda para coordinar el trabajo colaborativo y comparativo en este campo.

Principios y premisas

La estadificación clínica transdiagnóstica en la salud mental de los jóvenes:

- Se relaciona con aquellos problemas de salud mental que generalmente tienen su inicio entre los 12 y los 25 años, y su supuesta resolución, progresión o extensión (que puede continuar hasta la edad adulta);
- Es un enfoque para la estadificación clínica; es decir, es muy relevante para individuos que ingresan en los sistemas de servicios de salud. Como tal, debería basarse y aplicarse a los buscadores de ayuda ampliamente definidos más que a la comunidad no clínica u otras muestras basadas en la población. Aunque es importante, la aplicación del modelo a estos últimos grupos plantea muchos otros desafíos y está más allá del alcance de esta declaración de consenso;
- No se trata solo de redefinir el curso o trayectoria de la enfermedad en o a través de diagnósticos tradicionales como depresión mayor, trastorno bipolar o trastorno psicótico, sino también en caracterizarlos *más allá* de silos diagnósticos;
- No es simplemente una forma de organizar nuestros actuales y estrechos diagnósticos categóricos de una manera secuencial basada en características convencionales de gravedad, duración, persistencia o recidiva: las etapas más tempranas de los trastornos comunes de ansiedad, del estado de ánimo o psicóticos no son equivalentes a los criterios actuales para los trastornos comunes (por ansiedad o depresión) del DSM o CIE a nivel sub-umbral o umbral, y las etapas posteriores no son simplemente equivalentes a trastornos graves (estado de ánimo, bipolar, psicótico o de la personalidad) a nivel umbral;
- Reconoce la naturaleza fluida y heterotípica de la evolución de los trastornos mentales emergentes y la pluripotencialidad de los resultados posteriores para quienes se presentan en etapas más tempranas. En consecuencia, la estadificación clínica transdiagnóstica para jóvenes incluye la mezcla más amplia de síndromes clínicos y complejidades asociadas que dominan los trastornos atenuados y de umbral completo, así

como trastornos de salud mental y abuso de sustancias altamente comórbidos;

- Ofrece ventajas en relación con la nosología actual, los sistemas diagnósticos y la práctica clínica transversal (incluida la selección del tratamiento, declaraciones pronósticas y prevención secundaria) en salud mental juvenil, cada vez más reconocidos como inadecuados⁴⁷;
- Se basa fundamentalmente en la idea, consistente con la estadificación en otras áreas de la asistencia médica, de que cualquier transición de una etapa más temprana a una más avanzada (progresión o extensión de la enfermedad) está asociada a un deterioro gradual o significativo en un factor clínico, de salud, neurobiológico o social relevante, o conduce a la consideración de un nuevo tratamiento específico o una intervención de prevención secundaria;
- Está vinculado a intervenciones clínicas cuyos objetivos en cada etapa son aliviar los síntomas actuales, reducir el riesgo y prevenir la progresión a etapas más avanzadas. En otras palabras, su objetivo es abordar la enfermedad en la etapa en que se presenta el individuo (reduciendo la prevalencia), y detener su progresión o elaboración clínica y fisiopatológica (reduciendo la incidencia futura);
- Lleva consigo el concepto de que las transiciones entre etapas son probabilísticas, no inevitables. Quienes están en la etapa 0 tienen factores de riesgo, pero no acuden para recibir atención médica: el objetivo a través de intervenciones comunitarias o basadas en la población es evitar la transición a “una necesidad asistencial”. Para aquellos en etapas clínicas posteriores, radica en prevenir la transición al siguiente paso descendente en el curso de la enfermedad;
- Plantea que la posibilidad de progresión a una determinada etapa se asocia con la proximidad previa a esa etapa, lo que significa que quienes están en etapas más avanzadas tienen mayor riesgo de progresión a etapas posteriores. Del mismo modo, la progresión (gravedad, persistencia, recidiva, funcionamiento) o extensión (afectación de otros sistemas físicos/mentales o comorbilidad) de la enfermedad en una etapa, también puede predecir un aumento del riesgo de transición a una etapa más avanzada. En ambos casos, estos individuos también tienen mayor riesgo de extensión de la enfermedad a otros resultados sobre la salud o sociales desfavorables que aquellos que se encuentran en etapas más tempranas;
- Debe tener la capacidad de evolucionar de manera iterativa en función de la evidencia emergente. Específicamente, un enfoque de estadificación bien instrumentalizado debe generar hipótesis clínicas, neurobiológicas y psicosociales evaluables. A su vez, estas se pueden estudiar de manera sistemática y perfeccionarse o refutarse, en función de los datos relevantes;
- Se puede utilizar de manera iterativa para complementar otros sistemas de diagnóstico formales. Inicialmente, el objetivo es utilizar la estadificación para mejorar la predicción clínica del riesgo y la selección de los tratamientos más personalizados y apropiados al inicio de la enfermedad;
- Reconoce, como su enfoque metodológico arquetípico, la recolección de datos longitudinales y multidimensionales de cohortes clínicas amplias, comenzando en las etapas más incipientes de la enfermedad; y la necesidad de asistencia. Esto se puede complementar con una gama de técnicas analíticas;
- Debe incorporar (e integrar el conocimiento con) los valores de esperanza, optimismo, respeto y transparencia que han servido de piedras angulares a la comunidad de salud mental juvenil.

Instrumentalización de la estadificación

La estadificación clínica transdiagnóstica totalmente operativa en salud mental juvenil:

- Debe basarse en sistemas que operen durante todo el curso de la(s) enfermedad(es) o síndrome(s). Como tal, estos síntomas deben especificar distinciones, basadas en criterios claros y validación independiente, entre:
 - a. Factores de riesgo basados en la población, pero aplicables de forma individual (por ejemplo, antecedentes familiares de trastorno bipolar; exposición a un trauma infantil; consumo persistente de cannabis);
 - b. Conjuntos de síntomas no específicos, donde el individuo ya muestra síntomas emocionales, cognitivos o conductuales relevantes, pero sin presentar un síndrome claramente persistente;
 - c. Aparición de síndromes y enfermedades (es decir, persistentes y asociados a deterioro funcional), ya sean “sub-umbral” o “supra-umbral” de acuerdo con los sistemas de diagnóstico actuales;
 - d. Necesidad de tratamiento, donde el contexto local puede influir fuertemente tanto en las presentaciones como en la disposición a brindar asistencia médica apropiada;
- Visualiza un sistema de múltiples etapas, desde factores de riesgo (sin síntomas, sin deterioro) a estados sintomáticos tempranos (con síntomas pero con deterioro mínimo) y a estados con síndromes clínicos más evidentes con deterioro significativo y en una enfermedad más grave y persistente. Sin embargo, se basa en la búsqueda de ayuda y en la correspondiente identificación de casos clínicos. Su aplicabilidad en estudios basados en una población más amplia y epidemiológica, en que la tasa base de trastornos específicos varía y la diferenciación con respecto a las desviaciones normales en el desarrollo sigue sin estar clara, es problemática;
- Debe integrar fundamentalmente la evolución de la presentación clínica (incluida la progresión y extensión de la enfermedad) en evaluaciones integrales que, a su vez, facilitarían una asignación de etapa. Las evaluaciones multidimensionales deberían tener en cuenta los fenómenos centrales de presentación (tipo de síntomas, gravedad y frecuencia, junto con el funcionamiento), así como los componentes de extensión: gravedad del trastorno, consumo de sustancias, neurocognición, comorbilidades de salud física y mental, y otras manifestaciones clínicamente evidentes;
- Se basa en una convención de que, si bien el estado clínico es reversible, la estadificación en sí es unidireccional. Por lo tanto, aunque un individuo puede experimentar remisión o restablecimiento completo en cualquier etapa, todavía conserva la clasificación de la etapa original, pero se le puede asignar una designación posterior en relación con el estado actual, por ejemplo “en remisión” o “respondió al tratamiento”. Esta convención reconoce que las personas que han hecho estas progresiones en etapas escalonadas pueden tener diferencias clave en comparación con las que nunca progresaron a la misma etapa, tienen un riesgo sustancial de recurrencia o progresión de la enfermedad en el futuro, y pueden beneficiarse de intervenciones adicionales o de una combinación diferente de ellas. Por ejemplo:
 - e. Las etapas se pueden utilizar simultáneamente con modificadores detallados del curso clínico longitudinal para indicar grados de respuesta al tratamiento, grados de remisión de un episodio, número y frecuencia de recaídas, y recuperación funcional a corto o más largo plazo;
- f. Las etapas pueden contener índices de estratificación intraetapa basados en manifestaciones clínicas, neurobiológicas, neuropsicológicas o psicosociales clave, o en la respuesta al tratamiento. Una consideración clave es si dichos factores predicen la respuesta al tratamiento o el pronóstico (en particular, las tasas de transición a etapas posteriores);
- Reconoce exposiciones de riesgo anteriores o concurrentes (por ejemplo, exposición al consumo indebido de cannabis, trauma psicosocial) que se sabe que aumentan el riesgo de una transición por etapas, e indicadores de riesgo (por ejemplo, rasgos que pueden sugerir mayor riesgo para la transición de una etapa pero que pueden no tener una relación causal), los cuales pueden proporcionar información valiosa sobre el pronóstico y la respuesta al tratamiento;
- Comienza con una etapa inicial (etapa 0) compuesta por factores de riesgo conocidos (por ejemplo, antecedente de trauma en la infancia, infección del sistema nervioso central, trastorno mental o del neurodesarrollo de inicio en la infancia que ha remitido, antecedente familiar importante) para un nuevo trastorno mental o alteración de inicio en la adolescencia (es decir, síndrome), pero que en la actualidad no ha motivado la búsqueda de ayuda;
- Requiere la creación de un proceso continuo, colaborativo e internacional de investigación clínica para crear, perfeccionar y probar la validez de los criterios utilizados para definir etapas y distinguir entre etapas sucesivas;
- Reconoce que las personas con presentaciones de trastornos mentales en la juventud pueden haber tenido trastornos de inicio en la infancia que pueden haber persistido o remitido, o están asociados con un mayor riesgo de trastornos de inicio en la adolescencia; por ejemplo, ansiedad infantil que aumenta el riesgo de depresión de inicio en la adolescencia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) de inicio en la infancia que aumenta el riesgo de otros síndromes del estado de ánimo, cognitivos o conductuales de inicio en la adolescencia. La ansiedad o depresión de inicio en la infancia, que persiste en la adolescencia, debe evaluarse de forma adecuada en términos de progresión o extensión de la enfermedad de tipo adulto;
- Debe estar diseñado para ayudar a la provisión más temprana de intervenciones precoces específicas y esfuerzos de prevención secundaria que no solo ofrezcan una mejor relación riesgo/beneficio, sino también aborden directamente los procesos fisiopatológicos subyacentes. En consecuencia, este enfoque tiene el potencial de prevenir el desarrollo de estados de enfermedad crónica (desde el punto de vista neurobiológico y psicosocial);
- Propone “puntos de corte” clínicos o clínico-patológicos específicos¹⁸ que pueden representar umbrales para cambios importantes en las estrategias de tratamiento, sobre todo cuando no hay marcadores independientes específicos disponibles para guiar dicha toma de decisiones clínicas. Típicamente, cabe prever que la relación beneficio-riesgo cambie hacia intervenciones más intensivas y de mayor riesgo en etapas posteriores;
- Está concebido para ser dinámico, ya que la comprensión de la trayectoria clínica de un individuo debe cambiar a medida que se adquiere más información clínica y neurobiológica. Por lo tanto, la adopción y aplicación de la estadificación en sí debería alentar una evaluación más individualizada y un seguimiento longitudinal sistemático a lo largo del tiempo;

- Promueve el seguimiento basado en mediciones de las trayectorias individuales. Sin embargo, es necesario diferenciar las trayectorias individuales del concepto más amplio de etapas clínicas, pues la naturaleza escalonada de estas últimas es bastante distinta.

Implicaciones para la investigación y los sistemas de servicios

La estadificación transdiagnóstica en la salud mental juvenil:

- Necesita probar formalmente la premisa de que los modelos de estadificación multidimensionales son un avance en relación con los modelos unidimensionales más simples del curso de la enfermedad (que rastrean la gravedad, duración, persistencia o recurrencia);
- Se desarrolla mejor en cohortes clínicas naturalistas que se reclutan de servicios con criterios de entrada amplios (no exclusivos), a fin de garantizar la inclusión de sujetos con cursos clínicos típicamente variables, comorbilidades complejas, factores de riesgo mixtos y múltiples procesos fisiopatológicos subyacentes;
- No se enfoca simplemente en la prevención de un trastorno de salida definido según DSM/CIE^{18,48}. A medida que se desarrollan los procesos de la enfermedad, rara vez dan lugar a un resultado simple o único. De hecho, los trastornos a menudo ganan complejidad, debido a complicaciones secundarias de los procesos patológicos iniciales (biológica y socialmente), y a comorbilidades con otras entidades. Por lo tanto, los estudios deben ser diseñados para medir y registrar resultados contra un modelo multidimensional que incluya múltiples formas de extensión potencial de la enfermedad. Estos factores deben registrarse y documentarse independientemente del diagnóstico primario asignado por los médicos;
- No identifica simplemente un umbral en el cual aparecen los trastornos “discretos”, tradicionalmente diagnosticados (ver Figura 1, línea horizontal gruesa). En cambio, esta etapa señala la necesidad que surge de atención clínica intensiva (basada en la gravedad y el deterioro funcional) además de las medidas de prevención secundaria. Con el tiempo, la mejor calidad de los datos y de los análisis indicarán mejor los perfiles clínicos, y las características neurobiológicas, de enfermedades transdiagnósticas en esta etapa y posteriores;
- Es probable que tenga una utilidad más limitada en cohortes reducidas que son preseleccionadas en función de:
 - a. Características sintomáticas o sindrómicas específicas que se utilizan para definir los actuales resultados de la enfermedad (por ejemplo, experiencias psicóticas o similares a las manías);
 - b. Factores de riesgo que probablemente limitan la amplitud de los resultados (es decir, antecedente familiar de trastorno psicótico o anímico mayor, descendencia de padre con trastorno psicótico o afectivo mayor);
 - c. Trastornos previos del neurodesarrollo de inicio en la infancia;
 - d. Patrones específicos de comorbilidad (por ejemplo, consumo excesivo de alcohol u otras sustancias).
- Debe intentar validar los límites postulados (es decir, desde los puntos de vista fisiopatológico, neurobiológico y social) independientemente de los criterios clínicos (síntomas y signos) utilizados para definir la pertenencia a cualquier síndrome clínico

especificado. Por ejemplo, las imágenes cerebrales específicas, las pruebas circadianas, inmunitarias, metabólicas o neuropsicológicas objetivas pueden diferenciar una etapa de otra;

- Se puede utilizar para ayudar en el desarrollo del sistema de salud, particularmente en la intervención precoz y en la salud mental juvenil. Aquí, el concepto está claramente diseñado para ayudar con el proceso de asignación adecuada de la intensidad asistencial, en función de la necesidad actual y del potencial de progresión a etapas posteriores;
- También necesita explorar si las cohortes de jóvenes, sus familias y cuidadores, experimentan mayor calidad, satisfacción y seguridad en la provisión de atención como resultado de su aplicación;
- Requiere una fuerza de trabajo multidisciplinaria para la salud mental juvenil a fin de llevar a cabo la capacitación clínica y el desarrollo profesional en la comprensión del modelo de estadificación clínica, y sus implicaciones basadas en habilidades para la evaluación, intervención y prestación de cuidados.

LAGUNAS DE CONOCIMIENTO Y UN FUTURO PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN

En el texto anterior, hemos proporcionado una justificación de fondo para el estudio y la aplicación de la estadificación clínica transdiagnóstica en la salud mental juvenil, descrito una matriz multidimensional que incluye la progresión y la extensión que podrían catalizar futuros avances en este campo; bosquejado principios y parámetros operacionales centrales alrededor de los cuales se puede organizar la estadificación transdiagnóstica; y abogado por una estrecha colaboración entre investigación, diseño y prestación de servicios, y ciencia de implementación.

De hecho, esta articulación de un enfoque de estadificación clínica que captura las dimensiones clave de la progresión y extensión de la enfermedad, surge junto a una nueva ola de infraestructuras de investigación clínica que combinan servicios asequibles⁴⁹, una apreciación del curso transdiagnóstico de la enfermedad mental en jóvenes⁵ y el reconocimiento de la necesidad de proyectos de investigación tradicionales⁵⁰ así como intentos de implementación^{51,52}. Ahora planteamos los temas clave que un programa coordinado para la estadificación clínica transdiagnóstica en salud mental juvenil puede abordar en la próxima década, y de qué manera la comunidad puede trabajar unida para lograrlo (Tabla 2).

En primer lugar, otros modelos, incluidos los sistemas emergentes derivados empíricamente o de investigación^{53,54}, también han reconocido los desafíos con los sistemas diagnósticos prevalentes (DSM-5 y CIE-10/11, con sus criterios especificadores de evolución aceptados). Los avances comúnmente promocionados por estos modelos (además de la estadificación) comprenden: a) reconocimiento de la naturaleza dimensional y/o transdiagnóstica de los síntomas característicos (por ejemplo, psicóticos, maníacos o depresivos); b) uso de métodos de agrupamiento agnóstico; o c) prueba y posterior inclusión de hipótesis fisiopatológicas específicas (por ejemplo, trastornos del neurodesarrollo, trastornos de base circadiana, trastornos inmuno-metabólicos).

En el futuro, el enfoque para los modelos de estadificación debería ser demostrar que este modelo puede producir avances genuinos en la práctica clínica y la organización de servicios: específicamente, su capacidad para identificar y promover mejores resultados clínicos, mejor elección de tratamientos, personalización del tratamiento y predicciones pronósticas. También creemos que este

TABLA 2 Cuestiones transversales en la estadificación clínica transdiagnóstica para la salud mental juvenil

	Principio/premisa	Instrumentalización	Implicaciones
Infraestructuras de servicios	La estadificación clínica transdiagnóstica no pretende simplemente estadificar dentro o a través de diagnósticos tradicionales basados en síntomas o alteraciones.	Las infraestructuras clínicas para llevar a cabo la estadificación transdiagnóstica deben tener puntos de entrada y salida amplios y proporcionar atención continua para aquellos con necesidad continua.	Los sistemas de investigación y servicio necesitan la capacidad para el seguimiento longitudinal de individuos y a través de los silos diagnósticos actuales. Esto también puede requerir la capacidad de llegar a través de silos de servicio en sistemas más complejos de atención con múltiples capas.
Diseño de cohortes	La estadificación clínica se basa en el seguimiento de cohortes de búsqueda de ayuda más que en cohortes basadas en la comunidad.	Los sujetos que no buscan ayuda (es decir, basados en la comunidad o en la población) pueden no experimentar o recibir intervenciones clínicas y es poco probable que reflejen las poblaciones reales que buscan ayuda.	Los estudios de estadificación deben estar estrechamente vinculados con los servicios y sistemas clínicos en funcionamiento.
Evaluación y revisión de la etapa	La asignación de la etapa está vinculada a la progresión y extensión de la enfermedad.	Las infraestructuras que pretenden llevar a cabo una estadificación clínica transdiagnóstica necesitan capturar medidas de resultado multidimensionales a fin de determinar la etapa en el punto de evaluación y en puntos regulares a lo largo de la atención.	Las estructuras de los servicios de salud mental para jóvenes deben integrar de manera más efectiva el monitoreo de resultados de rutina utilizando evaluaciones y aparatos estándar dentro de sus infraestructuras.
Definición de etapas	Las transiciones de una etapa a otra se asocian a un deterioro escalonado en un indicador relevante.	Se debe establecer un acuerdo con respecto a lo que constituye un cambio o umbral suficiente de deterioro, que es reconocible como un cambio de etapa o punto de corte.	Para realizar estudios de alineación y (idealmente) de investigación colaborativa, se requiere un proceso para generar y acordar sobre unos criterios claros y su validación.

desarrollo posterior de la estadificación clínica en jóvenes puede extenderse eventualmente a otras etapas de desarrollo a lo largo de la vida (por ejemplo, trastornos emocionales y cognitivos de la primera infancia, del final de la vida). Al hacer esto, esta elaboración necesitaría incorporar otras características clave, como edad y capacidades cognitivas dependientes del desarrollo. En niños, estas incluirían el desarrollo neuronal, social y de comunicación, mientras que en adultos de edad avanzada incluiría las habilidades neurocognitivas clásicas.

En segundo lugar, incluso si existe cierto grado de validez predictiva para la estadificación clínica para las rutas de la enfermedad, como las fases tempranas de la psicosis⁵⁵, la evidencia relevante para otras posibles trayectorias sigue siendo limitada. Asimismo, aunque en general se ha hecho seguimiento de diversas cohortes para evaluar la progresión de enfermedad (medidas según su gravedad, síntomas, persistencia o discapacidad), solo rara vez han incluido elementos de extensión de la enfermedad (dentro o a través de las etapas). Los nuevos estudios necesitan incorporar un modelo multidimensional que capture resultados adicionales de interés, como neurocognición, funcionamiento social y ocupacional, y parámetros neurobiológicos (Figura 1).

Un objeto a más largo plazo es desarrollar métodos para estudiar modelos de estadificación que tengan la capacidad de evolucionar e integrar evidencia emergente de todas estas dimensiones. Para que la estadificación tenga utilidad en la selección de tratamiento, la recogida de datos sobre la efectividad de las intervenciones y la prevención secundaria debe incluir información relacionada con la población que se está estudiando, así como indicadores de riesgo relativo y beneficio.

En tercer lugar, las complejas relaciones entre los trastornos de salud mental que aparecen en la juventud (adolescencia o juventud) y los que surgen en la infancia quedan pendientes de un examen

posterior. Por ejemplo, todavía no está claro si los trastornos que debutan en la infancia (como ansiedad por separación, TDAH, trastorno de la conducta, trastorno del espectro autista o trastorno bipolar de inicio en la infancia) deben tratarse como una trayectoria separada de los trastornos del neurodesarrollo a edad temprana, o que se consideren mejor como estados de riesgo para trastornos de inicio juvenil, o ambos. Se requieren urgentemente estudios que tengan como objetivo demostrar las ventajas y desventajas de tales enfoques.

En cuarto lugar, la estadificación y su aplicación en entornos de investigación y sistemas de servicios, sin duda se beneficiarán de las perspectivas de múltiples partes interesadas, en particular aquellos directamente afectados, como los jóvenes, sus familiares y cuidadores. Dicha información puede abarcar desde cuestiones tan amplias como la terminología diagnóstica (por ejemplo, el impacto de decir a las personas que están experimentando “conjuntos de síntomas inespecíficos”, “estados de riesgo” o “síndromes de riesgo”) hasta la efectividad y tolerabilidad de intervenciones específicas o plataformas de servicio. Esto permitirá a los investigadores y profesionales comprender mejor y adaptar la aceptabilidad de este enfoque a las necesidades de las personas con experiencia vivida, incluida la conciencia de factores relevantes como género, edad y grupo étnico. Dada la etapa temprana de desarrollo de la estadificación clínica, y el objetivo de acelerar su integración en entornos de práctica del mundo real e infraestructuras clínicas generales, hay una necesidad crítica de la participación de tales partes interesadas, así como la evaluación de investigación e implementación en esta área.

En quinto lugar, se puede aprovechar la difusión rápida de las tecnologías digitales (móviles y de comunicaciones) en salud mental. Estas tecnologías actualmente incluyen una amplia gama de sensores y aplicaciones móviles altamente personalizados (pasi-

vos y activos) y aplicaciones que pueden capturar datos subjetivos y objetivos en repetidas ocasiones. Junto con evaluaciones electrónicas relevantes, estas tecnologías pueden ahora integrarse en infraestructuras de investigación clínica más sofisticadas⁵⁶⁻⁵⁸. Se necesita urgentemente la colaboración internacional en torno a las definiciones y nomenclatura involucradas en la estadificación para diseñar estudios que capturen dichos datos (utilizando tecnologías y sensores novedosos) que puedan facilitar la comparación y el contraste de los resultados⁵⁹⁻⁶¹.

En sexto lugar, es muy probable que los datos de estudios previos, en curso o finalizados se puedan utilizar para abordar áreas prioritarias o preguntas de investigación en torno a la estadificación clínica. Las agencias de financiación pueden optar por apoyar esto como un objetivo a corto plazo, mientras intentan organizar la comunidad de investigación en torno a la agenda a más largo plazo descrita anteriormente.

Por último, basándose en esta primera declaración de consenso internacional, proponemos la creación de un Grupo de Trabajo Internacional sobre Estadificación Clínica Transdiagnóstica en la Salud Mental Juvenil. En un esfuerzo por promover la estadificación clínica, determinar criterios claros para las transiciones de una etapa a otra, garantizar la consistencia en su aplicación, y facilitar una base de colaboración entre investigación y servicio sobre la estadificación clínica transdiagnóstica, este Grupo de Trabajo convocará –a partir de 2021– talleres y reuniones satélite en los congresos de la Asociación Internacional de Salud Mental Juvenil y de la Asociación de Intervención en Psicosis Temprana, que tienen lugar en años alternos. El desarrollo de modelos de estadificación también exigirá la participación continua de jóvenes, sus familiares y cuidadores.

AGRADECIMIENTOS

El taller en el que se finalizó la declaración de consenso internacional fue financiado por el Fonds de Recherche du Santé – Québec. Las consultas sobre el Grupo de Trabajo Internacional sobre Estadificación Clínica Transdiagnóstica en Salud Mental Juvenil deben dirigirse a Jai.Shah@mcgill.ca y Ian.Hickie@sydney.edu.au.

BIBLIOGRAFÍA

- van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. The evidence-based group-level symptom-reduction model as the organizing principle for mental health care: time for change? *World Psychiatry* 2019;18:88-96.
- Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013;202:243-5.
- McGorry P, van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet* 2013;381:343-5.
- Shah JL. Bringing clinical staging to youth mental health: from concept to operationalization (and back again). *JAMA Psychiatry* 2019;76:1121-3.
- McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
- Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008;9:947-57.
- McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
- Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:1015-25.
- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:837-44.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:709-17.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-27.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y et al. Exploring comorbidity within mental disorders among a Danish national population. *JAMA Psychiatry* 2019;76:259-70.
- Copeland WE, Adair CE, Smetanin P et al. Diagnostic transitions from childhood to adolescence to early adulthood. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:791-9.
- Lahey BB, Zald DH, Hakes JK et al. Patterns of heterotypic continuity associated with the cross-sectional correlational structure of prevalent mental disorders in adults. *JAMA Psychiatry* 2014;71:989-96.
- Loftus J, Etain B, Scott J. What can we learn from offspring studies in bipolar disorder? *BJPsych Adv* 2016;22:176-85.
- McGorry PD, Nelson B. Transdiagnostic psychiatry: premature closure on a crucial pathway to clinical utility for psychiatric diagnosis. *World Psychiatry* 2019;18:359-60.
- McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- 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.
- Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
- Iorfino F, Scott EM, Carpenter JS et al. Clinical stage transitions in persons aged 12 to 25 years presenting to early intervention mental health services with anxiety, mood, and psychotic disorders. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1167-75.
- Scott J, Henry C. Clinical staging models: from general medicine to mental disorders. *BJPsych Adv* 2017;23:292-9.
- McGorry PD, Hickie IB (eds). Clinical staging in psychiatry: making diagnosis work for research and treatment. Cambridge: Cambridge University Press, 2019.
- Gonnella JS, Hornbrook MC, Louis DZ. Staging of disease. A case-mix measurement. *JAMA* 1984;251:637-44.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. Chichester: Wiley, 2016.
- Pauczek RD, Baltimore D, Li G. The cellular immunotherapy revolution: arming the immune system for precision therapy. *Trends Immunol* 2019;40:292-309.
- McGorry PD, Nelson B, Goldstone S et al. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry* 2010;55:486-97.
- Hickie IB, Scott EM, Hermens DF et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early Interv Psychiatry* 2013;7:31-43.
- Shankman SA, Lewinsohn PM, Klein DN et al. Subthreshold conditions as precursors for full syndrome disorders: a 15-year longitudinal study of multiple diagnostic classes. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:1485-94.
- Shevlin M, McElroy E, Murphy J. Homotypic and heterotypic psychopathological continuity: a child cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017;52:1135-45.
- Hartmann JA, Nelson B, Ratheesh A et al. At-risk studies and clinical antecedents of psychosis, bipolar disorder and depression: a scoping review in the context of clinical staging. *Psychol Med* 2019;49:177-89.
- Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
- Tedja A, Velthorst E, van Tricht M et al. Preliminary validation of a clinical staging model in schizophrenia and related disorders. *Clin Schizophr Rel Psychoses (in press)*.
- Rosa AR, Magalhaes PV, Czepielewski L et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e450-6.
- Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011;19:279-85.

37. Lin A, Reniers RL, Wood SJ. Clinical staging in severe mental disorder: evidence from neurocognition and neuroimaging. *Br J Psychiatry* 2013;202(Suppl. 54):s11-7.
38. Haggerty RJ, Mrazek PJ. Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington: National Academies Press, 1994.
39. Borsboom D, Cramer A, Kalis A. Brain disorders? Not really... Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behav Brain Sci* 2019;42(e2):1-63.
40. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
41. Kendler KS. From many to one to many – the search for causes of psychiatric illness. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1085-91.
42. Insel TR. Translating scientific opportunity into public health impact: a strategic plan for research on mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:128-33.
43. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
44. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 2013;11:126.
45. Cross SP, Hermens DF, Scott EM et al. A clinical staging model for early intervention youth mental health services. *Psychiatr Serv* 2014;65:939-43.
46. Patel V, Saxena S, Lund C et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet* 2018;392:1553-98.
47. McGorry P. Building the momentum and blueprint for reform in youth mental health. *Lancet Psychiatry* 2019;6:459-61.
48. Cuijpers P. Examining the effects of prevention programs on the incidence of new cases of mental disorders: the lack of statistical power. *Am J Psychiatry* 2003;160:1385-91.
49. Malla A, Iyer S, McGorry P et al. From early intervention in psychosis to youth mental health reform: a review of the evolution and transformation of mental health services for young people. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:319-26.
50. Hetrick SE, Bailey AP, Smith KE et al. Integrated (one-stop shop) youth health care: best available evidence and future directions. *Med J Aust* 2017;207:S5-18.
51. McGorry P. Prevention, innovation and implementation science in mental health: the next wave of reform. *Br J Psychiatry* 2013;202(Suppl. 54):s3-4.
52. McGorry PD, Ratheesh A, O'Donoghue B. Early intervention – an implementation challenge for 21st century mental health care. *JAMA Psychiatry* 2018;75:545-6.
53. 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.
54. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
55. Nieman DH, McGorry PD. Detection and treatment of at-risk mental state for developing a first psychosis: making up the balance. *Lancet Psychiatry* 2015;2:825-34.
56. Insel TR. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:276-7.
57. Ospina-Pinillos L, Davenport T, Iorfino F et al. Using new and innovative technologies to assess clinical stage in early intervention youth mental health services: evaluation study. *J Med Internet Res* 2018;20:e259.
58. Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB et al. Real-time mobile monitoring of the dynamic associations among motor activity, energy, mood, and sleep in adults with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2019;76:190-8.
59. 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.
60. 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.
61. Nebeker C, Bartlett Ellis RJ, Torous J. Development of a decision-making checklist tool to support technology selection in digital health research. *Transl Behav Med* (in press).

DOI:10.1002/wps.20745

El papel de la contratransferencia en el tratamiento psiquiátrico contemporáneo

El concepto de contratransferencia ha experimentado considerables cambios desde que Freud lo propuso por primera vez en 1910. En esa época, la conceptuó como un obstáculo a superar. En esencia, se veía como la transferencia del médico al paciente. El médico inconscientemente experimentaba al paciente como alguien de su pasado.

Sin embargo, a medida que evolucionó el término en el uso clínico, se amplió su significado. La implicación sugerida por P. Heimann en 1950¹ fue que la respuesta emocional total del médico al paciente, no es solo un obstáculo o dificultad basada en su propio pasado, sino más bien una importante herramienta para comprender el mundo inconsciente del paciente.

El Dr. D.W. Winnicott², más o menos de la misma época que Heimann, también abogó sobre la utilidad de la contratransferencia. Señaló que los terapeutas a menudo reaccionan con los pacientes de la misma forma que otras personas. Algunos pacientes pueden ser tan despreciativos que cualquier persona con quien entren en contacto, incluido el terapeuta, puede responder con sentimientos negativos e incluso de odio. Argumentó que esta reacción de odio tenía muy poco que ver con los propios conflictos personales pasados o intrapsíquicos del terapeuta; sino que más bien reflejaba las estrategias conductuales del paciente y la necesidad de despertar reacciones específicas en los demás.

Profesionales clínicos de todas las tendencias aceptan en la actualidad la idea de que la contratransferencia puede ser una fuente de información útil acerca del paciente. Sin embargo, al mismo tiempo, la propia subjetividad del terapeuta interviene en la forma en que se experimenta el comportamiento del paciente. Por consiguiente, ha habido un desplazamiento en el sentido de considerar la contratransferencia como un fenómeno *conjuntamente creado* que implica contribuciones tanto por parte del paciente como del profesional clínico. El paciente invita al terapeuta a jugar un rol que refleje el mundo interno del paciente, pero las dimensiones específicas de ese rol son matizadas por la propia personalidad del terapeuta³.

Las implicaciones son que el paciente puede proyectar algunos aspectos de su mundo interno hacia el terapeuta, y el terapeuta puede reaccionar como si estuviese “controlado” por el paciente. Este mecanismo, generalmente conocido como identificación proyectiva^{3,4}, está generalizado en la práctica clínica, sea o no sea psicoterapeuta el profesional clínico. Puede entenderse en tres pasos: a) un aspecto del yo del paciente (o una representación interna de otros) es reprobado proyectivamente por el paciente e inconscientemente depositado en el terapeuta; b) el paciente ejerce presión interpersonal que obliga al terapeuta a experimentar o identificarse inconscientemente con lo que se ha proyectado; y c) el receptor de la proyección procesa y contiene el contenido proyectado y ayuda al paciente a tomar de nuevo, de forma modificada, lo que se ha proyectado.

Un ejemplo clínico simplificado de este fenómeno es el siguiente: el paciente puede haber tenido un padre severo y crítico y lleva en su interior una representación interna de ese padre. Si tiene un terapeuta masculino, puede experimentarlo como alguien con características similares cuando el terapeuta le pide que comente lo

que piensa. El paciente, que puede escuchar la petición del terapeuta como una orden, se vuelve desafiante y contesta que no va a hablar sobre lo que piensa. El terapeuta puede al principio estar tranquilo, pero con el tiempo se va irritando con la renuencia del paciente a cooperar en el proceso. En algún momento puede exclamar: “¡No está haciendo lo que le pido que haga!”. En este segundo paso de la identificación proyectiva, el terapeuta se ha vuelto muy similar al propio padre del paciente y produce una reacción en el paciente, que puede responder: “Siento que me está regañando. No creo que se esté comportando de manera muy profesional”. En este tercer paso del proceso, el propio paciente recupera la representación interna hostil de su padre después de que el terapeuta haya expresado su irritación.

El punto más importante en este ejemplo es que la identificación proyectiva y la contratransferencia a menudo reflejan el intento del paciente de evocar sentimientos en el terapeuta que el paciente no puede tolerar. El paciente trata de empujar al terapeuta para que se comporte de manera que corresponda a lo que el paciente está proyectando. La mayoría de los profesionales clínicos aducirían que el terapeuta está inevitablemente influenciado en cierto grado por cualquier proyección del paciente. Hay un riesgo permanente de que el terapeuta pueda confundir sus propios sentimientos con los del paciente. Es importante aclarar en este contexto que la contratransferencia conjuntamente creada por paciente y terapeuta variará de un profesional clínico a otro. La propia experiencia del terapeuta con personas importantes en su vida también se ha interiorizado e interactúa con cualquier proyección del paciente. En consecuencia, hay variaciones de un terapeuta a otro, dependiendo de cómo interactúe la combinación de la proyección del paciente y el mundo interno del terapeuta.

Cuando el terapeuta responde de una manera que refleja la influencia de la proyección del paciente, suele designarse como una adopción de la contratransferencia. En otras palabras, el terapeuta está adoptando algo que se originó en el fuero interno del paciente. En general, se acepta que la adopción de la contratransferencia puede tener aspectos valiosos que pueden comentarse entre paciente y terapeuta.

En el Proyecto de Intervención Terapéutica de Menninger⁵, un equipo de investigadores estudiaron las transcripciones de los audios de sesiones de psicoterapia con pacientes que tenían trastorno límite de la personalidad, revelando numerosos ejemplos de estas adopciones. Por ejemplo, en un caso, la paciente amenazó repetidamente con abandonar el tratamiento. El terapeuta respondió presionando verbalmente a la paciente e insistiendo en que no estaba preparada para terminar. Por lo que hubo una recompensa de transferencia parcial producida por la adopción de la contratransferencia por el terapeuta: la paciente lo experimentó como un signo de que el terapeuta se preocupaba por ella y se comprometía en tratar de ayudarla a encontrar una forma de continuar el tratamiento. La adopción de la contratransferencia también envió el mensaje de que la paciente era tratable y podía beneficiarse del proceso. La paciente finalmente mantuvo durante dos años el tratamiento y fue evaluada por asesores independientes como considerablemente recuperada.

En años recientes, con la desaparición del estereotipo “pantalla en blanco”, prácticamente todos los profesionales clínicos

reconocen que, ocasionalmente, poner de manifiesto lo que están sintiendo puede resultar de utilidad en el proceso terapéutico. Es de conocimiento general que los terapeutas revelan cosas sobre sí mismos cuando optan por comentar algún aspecto específico de lo que el paciente está hablando. Sin embargo, estas autorrevelaciones involuntarias no son lo mismo que las intervenciones técnicas específicas ideadas para permitir la utilización de la contratransferencia de manera constructiva.

En *algunos* tratamientos con *algunos* pacientes, las autorrevelaciones pueden ser constructivas. Los sentimientos del terapeuta suelen ser evidentes para el paciente y negarlos sería deshonesto. Si el paciente ve que el terapeuta está alterado y pregunta “¿está enojado?”, el terapeuta podría, por ejemplo, decir “Creo que está percibiendo acertadamente algunos de mis sentimientos, y espero que podamos comprender lo que está ocurriendo aquí que me irrita”. Las autorrevelaciones directas de los sentimientos de contratransferencia suelen contrastar con la contención de esos sentimientos que tarde o temprano conducen a la interpretación y comprensión. En la realidad de la práctica clínica, la contención y la autorrevelación de ninguna manera son mutuamente excluyentes y a menudo operan conjuntamente de manera sinérgica.

La contratransferencia se ha desplazado al centro de la técnica psicodinámica. Ha evolucionado desde una conceptualización estrecha de la transferencia del terapeuta al paciente hasta

un fenómeno complejo y conjuntamente creado que penetra en el proceso terapéutico. Se le ha dado mucha importancia al “ajuste” entre paciente y terapeuta, y la contratransferencia en gran parte está determinada por ese ajuste.

Un profesional clínico debe recordar que las representaciones que implican contratransferencia aportan información valiosa sobre lo que se está recreando en el contexto terapéutico. En este sentido, los terapeutas inteligentemente reconocen que se verán atraídos hacia diversos roles en el curso del tratamiento, y que mantener un distanciamiento artificial no es conveniente ni útil.

Glen O. Gabbard

Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

1. Heimann P. *Int J Psychoanal* 1950;31:81-4.
2. Winnicott DW. *Int J Psychoanal* 1949;30:69-75.
3. Gabbard GO. *Long-term psychodynamic psychotherapy: a basic text*. Arlington: American Psychiatric Association Publishing, 2017.
4. Ogden TH. *Int J Psychoanal* 1979;60:357-73.
5. Horwitz L, Gabbard GO, Allen JG et al. *Borderline personality disorder: tailoring the psychotherapy to the patient*. Washington: American Psychiatric Press, 1996.

DOI:10.1002/wps.20746

(Gabbard GO. *The role of countertransference in contemporary psychiatric treatment*. *World Psychiatry* 2020;19:243–244)

Supervisión de la psicoterapia: una pedagogía de firma en constante evolución

La supervisión de la psicoterapia ha sido reconocida acertadamente como una de las pedagogías de firma clave de la psiquiatría y otras disciplinas de salud mental¹. Las pedagogías de firma se refieren a aquellas formas características de enseñanza e instrucción que organizan cómo se educa a los futuros profesionales con respecto a tres dimensiones de trabajo profesional: pensar, ejecutar y actuar con integridad².

Los supervisores de psicoterapia fomentan el desarrollo de hábitos mentales (conocimiento), hábitos manuales (habilidades) y hábitos del corazón (actitud/valores), facilitadores del tratamiento. Al igual que las rondas clínicas sirven como pedagogía de firma para la educación médica, la supervisión de la psicoterapia hace las veces de pedagogía de firma para la educación en psicoterapia.

Desde su inicio formal hace casi un siglo, la supervisión se ha reconocido cada vez más como muy importante, incluso como condición *sine qua non*, para el aprendizaje óptimo de la psicoterapia. Los mitos persistentes e inhibidores sobre su práctica (por ejemplo, “Si he experimentado la supervisión como supervisor, entonces estoy calificado para ser un supervisor”) han sido expuestos como erróneos, y ha surgido de manera destacada una ética orientadora de la supervisión como área de práctica basada en competencias y basada en la evidencia por derecho propio³. Tal vez el estado actual de la supervisión y las orientaciones futuras podrían captarse mejor mediante los siguientes diez puntos.

Primero, aunque se han planteado una serie de definiciones de supervisión, todas convergen en algunas características centrales. La supervisión de la psicoterapia generalmente implica supervisores experimentados, aprobados profesionalmente, que brindan formalmente educación y capacitación en psicoterapia basada en la relación y centrada en el tratamiento, a colegas jóvenes/residentes sobre su trabajo terapéutico continuo^{4,5}.

Segundo, los objetivos principales de la supervisión son: desarrollar y mejorar las habilidades conceptuales/terapéuticas del supervisor; desarrollar y cristalizar el sentido de identidad del supervisor como psicoterapeuta; desarrollar la convicción del supervisor sobre la significancia de la psicoterapia misma; y vigilar los esfuerzos de tratamiento del supervisor así como salvaguardar la atención al paciente^{1,4,5}. Por consiguiente, la supervisión es fundamentalmente normativa (asegurando el control de calidad), formativa (facilitando el desarrollo del supervisor) y restauradora (alentando el procesamiento emocional y cuidando el bienestar del supervisor).

Tercero, las perspectivas principales de la práctica de la supervisión son el rol/proceso social centrado en la psicoterapia, el desarrollo y la función social^{1,4,5}. Las perspectivas de la supervisión centrada en la psicoterapia se orientan en torno a una forma específica de psicoterapia y su aprendizaje; el proceso de supervisión está singularmente marcado por la psicoterapia que se está aprendiendo. Las perspectivas de la supervisión del desarrollo se enfocan en las etapas del desarrollo y cuestiones que definen la experiencia del crecimiento del terapeuta en evolución y la capacidad de respuesta facilitadora del supervisor al supervisor en desarrollo. Las perspectivas del rol/proceso social se centran en las necesidades de aprendizaje en evolución de los supervisados y en los roles de supervisor que mejor responden a esas necesidades cambiantes.

Cuarto, la cadena de cambio en la supervisión de la psicoterapia sigue una progresión lógica. Mediante la reunión y fusión de su persona/personalidad, supervisor y supervisor construyen una relación de supervisión constructiva, que hace posible la intervención del supervisor, contribuyendo al desarrollo del supervisor, y posteriormente contribuyendo adecuadamente al desarrollo del paciente^{6,7}. Cada variable de la cadena se basa y se convierte en una realidad más probable por la realización de su predecesora.

Quinto, todas las perspectivas de supervisión han otorgado cada vez más importancia a la relación de la supervisión. Esto ahora se reconoce ampliamente como factor sólido que contribuye, y potencialmente potencia, el proceso y el resultado del desarrollo de la supervisión^{7,8}.

Sexto, los principales componentes transteóricamente aplicables de la supervisión de la psicoterapia son la conceptualización de casos, la enseñanza/instrucción, modelado, aportación de retroalimentación, preguntas de estímulo reflexivo y la discusión⁸.

Séptimo, las contribuciones conceptuales y el estudio empírico identifican el primer periodo de desarrollo del terapeuta como el más problemático, un momento de vulnerabilidad particularmente elevada del supervisado⁹. Los terapeutas principiantes tienden a tener habilidades limitadas, carecen de un sentido de identidad de terapeuta, se sienten como impostores y pueden cuestionar su propia aptitud para servir. Una mayor sensibilidad del supervisor y el apoyo del supervisado vulnerable pueden ser cruciales en esta coyuntura fundamental. De acuerdo con el Estudio Internacional de Desarrollo de Psicoterapeutas, una experiencia inicial de supervisión caracterizada por *involucrarse en la curación* es crítica desde el punto de vista del desarrollo⁹.

Octavo, la supervisión se ha convertido cada vez más en un esfuerzo multicultural. Toda supervisión en algunos aspectos es una relación multicultural triádica. En consecuencia, variables como género, raza/grupo étnico, orientación sexual y religión/espiritualidad, afectan fácilmente la experiencia terapéutica, y también afectan fácilmente la experiencia de supervisión. Los supervisores se esfuerzan idealmente por comprender la infinidad de formas en que esto ocurre y hacen de lo multicultural una parte integral del proceso de supervisión^{1,4}.

Noveno, la investigación de la supervisión ha avanzado considerablemente desde su inicio a finales de la década de 1950. Los datos en una serie de estudios indican que la supervisión funciona, por lo menos para los supervisados, contribuyendo a resultados tan positivos como un mejor conocimiento del tratamiento, desarrollo/mejora de habilidades y mayor autopercepción⁹. Sin embargo, el impacto de la supervisión sobre los pacientes, conocido como la

prueba ácida de la efectividad real, todavía no se ha investigado en forma definitiva y sigue siendo un problema muy apremiante a estudiar. Otras limitaciones identificadas de la investigación de la supervisión (por ejemplo, pequeños tamaños de muestra, confianza excesiva en las medidas auto-notificadas) también exigen corrección en el futuro⁹.

Décimo, la importancia de la supervisión de la psicoterapia como procedimiento educativo vital ha sido reconocida internacionalmente ahora más que nunca en sus 100 años de historia⁴. La supervisión se ha globalizado, una realidad que al parecer será incluso más evidente en los años y décadas venideros.

La supervisión de la psicoterapia ha dejado de verse como una práctica auxiliar, prescindible, y su momento ha llegado. Actualmente se la reconoce acertadamente como una de las pedagogías de firma clave en las disciplinas de salud mental, una condición *sine qua non* educacional y la gran facilitadora del proceso de desarrollo del psicoterapeuta. Al igual que “no hay nada tan práctico como una buena teoría”, no hay nada que afecte tan positivamente a una práctica como un buen supervisor de psicoterapia.

C. Edward Watkins Jr.

Department of Psychology, University of North Texas, Denton, TX, USA

1. Bernard JM, Goodyear RK. Fundamentals of clinical supervision, 6th ed. New York: Pearson, 2019.
2. Shulman LS. *Daedalus* 2005;134:52-9.
3. Watkins CE Jr. *J Contemp Psychother* 2012;42:192-203.
4. Watkins CE Jr, Milne DL (eds). *Wiley international handbook of clinical supervision*. Oxford: Wiley, 2014.
5. Watkins CE Jr (ed). *Handbook of psychotherapy supervision*. New York: Wiley, 1997.
6. Watkins CE Jr. *Am J Psychother* 2018;71:88-94.
7. Watkins CE Jr. *J Psychother Integr* 2017;27:201-17.
8. Watkins CE Jr. *J Psychother Integr* 2017;27:140-52.
9. Watkins CE Jr, Callahan JL. In: DeGolia S, Corcoran K (eds). *Supervision in psychiatric practice*. Washington: APA Publishing, 2019:25-34.

DOI:10.1002/wps.20747

(Watkins Jr. CE. *Psychotherapy supervision: an ever-evolving signature pedagogy*. *World Psychiatry* 2020;19:244-245)

Protocolo unificado para el tratamiento transdiagnóstico de los trastornos emocionales

A grandes rasgos, los campos de la psicoterapia y la psicopatología nos han acompañado durante más de 100 años, pero en décadas recientes se han producido cambios sustanciales en el paradigma. En concreto, la clasificación de los trastornos mentales se modificó desde una serie general de descriptores basados casi exclusivamente en conceptos teóricos hasta un conjunto de criterios derivados empíricamente, más ateóricos, más estrictamente interpretados, que ha dado lugar a un incremento sustancial en el número total de trastornos.

Los cambios de paradigma de este tipo suelen producir un repunte sustancial en la investigación, como en efecto se puso pronto de manifiesto. Además del incremento considerable de la investigación sobre las bases neurobiológicas y cognitivas de diversos trastornos, estas nuevas descripciones más precisas de la psicopatología condujeron a definiciones operacionales de trastornos como variables dependientes. Este desarrollo dio lugar a estudios clínicos bien definidos que suelen evaluar fármacos o tratamientos psicológicos muy específicos dirigidos a las principales manifestaciones de cada trastorno¹.

La mayoría de los científicos clínicos consideraron estos resultados como positivos y, en los años siguientes, permitieron un análisis más estrecho de factores comunes entre los diversos trastornos, diferencias que definen a los trastornos, y respuesta al tratamiento. Esto ocurrió sobre todo en una clase de trastornos a los que hemos llegado a considerar como “trastornos emocionales”², que comprenden trastornos por ansiedad, depresión y otros trastornos relacionados que constituyen lo que se denominaba el “espectro neurótico”. Científicos clínicos han descubierto mecanismos neurobiológicos comunes subyacentes a los trastornos emocionales, y una estructura jerárquica con dimensiones de temperamento en el nivel superior de la jerarquía, específicamente neuroticismo o afecto negativo y extraversión o afecto positivo³.

Con base en esta investigación, desarrollamos un único tratamiento “transdiagnóstico” que ya no se enfoca directamente en lo que ahora consideramos como diferencias sintomáticas triviales entre los trastornos, como trastorno por pánico, trastorno por ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo y depresión; sino

que más bien se dirige a su núcleo temperamental compartido⁴. En consecuencia, el término “transdiagnóstico”, desde nuestro punto de vista, no solo designa un tratamiento que se considera aplicable en una amplia gama de psicopatología, como ocurría en las antiguas “escuelas” de psicoterapia, sino más bien una intervención dirigida a mecanismos psicopatológicos específicos (por ejemplo, neuroticismo) compartidos en una determinada clase de trastornos².

El protocolo unificado para el tratamiento transdiagnóstico de los trastornos emocionales (PU) es una intervención cognitivo-conductual centrada en la emoción, que consta de cinco módulos “centrales” o componentes basados en elementos de terapia cognitivo conductual (TCC), de eficacia demostrada, que se dirigen a la emocionalidad negativa y a las reacciones aversivas a las emociones cuando ocurren. Estos módulos están precedidos por una sesión introductoria que revisa los síntomas que presenta el paciente y proporciona un fundamento terapéutico, un módulo sobre la mejora motivacional, y un módulo que se enfoca a la psicoeducación sobre emociones. Un módulo final consiste en la prevención de recaídas⁵.

A medida que se procede al tratamiento, se exploran con detalle los dominios de pensamientos, sensaciones físicas y comportamientos, enfocándose específicamente en dilucidar las estrategias de regulación de emociones disfuncionales que el paciente ha desarrollado a lo largo del tiempo en cada uno de estos dominios, e instruyendo a los pacientes sobre habilidades de regulación emocional más adaptativas.

El PU ha obtenido un apoyo sustancial por su eficacia en el tratamiento de la ansiedad y la depresión. De hecho, en una reciente revisión sistemática y metaanálisis se examinaron 15 estudios con un total de 1.244 participantes y se observaron efectos de gran magnitud en los diferentes estudios para síntomas de ansiedad y depresión cuando se aplicó el PU en formato individual y de grupo⁶.

Después de dos estudios abiertos pequeños y un estudio controlado aleatorizado inicial en que se comparó el PU con la condición control de lista de espera, nuestro grupo llevó a cabo un estudio de equivalencia aleatorizado y controlado a gran escala (N=223) que comparó la eficacia del PU con los protocolos individuales establecidos para cada trastorno (SDP) y la condición control de lista de espera. El PU tuvo la misma eficacia que los SDP para reducir las calificaciones de gravedad de los síntomas entre los diferentes trastornos, así como para disminuir los síntomas de ansiedad y depresión, tanto al final del tratamiento como en el seguimiento a seis meses⁷. Además, la condición de PU reflejó tasas más bajas de deserción en el transcurso del estudio.

Mientras tanto, otros investigadores han examinado la eficacia del PU en los contextos individual y de grupo a nivel global, incluidos países de Sudamérica, Asia y Europa. En general, estos estudios también han mostrado que el PU es eficaz para el tratamiento de los trastornos emocionales. Si bien todos los seres humanos experimentan emociones, la cultura puede influir sobre los mensajes que una persona recibe, sobre la experiencia y expresión de las emociones, y la relevancia de la regulación de las emociones. Dado que la mayor parte de la investigación se ha realizado en Europa y

Estados Unidos hasta la fecha, está justificado llevar a cabo investigación adicional en otros contextos globales.

Como en cualquier TCC, la competencia cultural es decisiva al utilizar el PU. Un reciente y prometedor estudio piloto llevado a cabo en Japón con el PU mostró reducciones significativas de los síntomas de ansiedad y depresión, de magnitud considerable⁸. Los autores no encontraron diferencias en la supresión de emociones entre antes y después del tratamiento, lo que afirmaron que resulta coherente con la literatura existente, mostrando una falta de asociación entre la supresión y la psicopatología en Japón, y pudiendo representar una diferencia cultural importante a considerar cuando se aplica el PU. En otro ejemplo, el PU se ha adaptado para que encaje en el espectro singularmente amplio de culturas, niveles de educación y antecedentes de víctimas del conflicto armado de Colombia⁹.

El PU se ha traducido a numerosos idiomas, como chino, holandés, alemán, japonés, coreano y español. Recientemente se ha desarrollado una versión del protocolo que se gestiona por internet.

En resumen, el PU proporciona un tratamiento psicológico transdiagnóstico que se enfoca a los mecanismos subyacentes compartidos en todos los trastornos emocionales; ofreciendo, con ello, un tratamiento único que se puede utilizar en las presentaciones clínicas más comunes. Este tratamiento es tan eficaz como los SDP de referencia (*gold-standard*), pero puede aportar beneficios adicionales en lo que respecta a eficiencia, abandono y formación de terapeutas.

Dada la demanda global insatisfecha de asistencia psiquiátrica, en combinación con la falta de profesionales clínicos capacitados en tratamientos basados en la evidencia, consideramos que los tratamientos transdiagnósticos son el futuro de la asistencia a la salud mental, y representan un enfoque para incrementar el acceso al tratamiento basado en la evidencia con repercusión en la salud mental global.

David H. Barlow, Bethany A. Harris, Elizabeth H. Eustis, Todd J. Farchione

Center for Anxiety and Related Disorders (CARD), Boston University, Boston, MA, USA

1. Barlow DH, Bullis JR, Comer JS et al. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:1-27.
2. Bullis J, Boettcher H, Sauer-Zavala S et al. *Psychol Sci Pract* 2019;26:e12278.
3. Barlow DH, Ellard KK, Sauer-Zavala S et al. *Perspect Psychol Sci* 2014; 9:481-96.
4. Sauer-Zavala S, Gutner CA et al. *Behav Ther* 2017;48:128-38.
5. Barlow DH, Farchione TJ, Sauer-Zavala S et al. *Unified protocol for trans-diagnostic treatment of emotional disorders: therapist guide*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2017.
6. Sakiris N, Berle D. *Clin Psychol Rev* 2019;72:101751.
7. Barlow DH, Farchione TJ, Bullis JR et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:875-84.
8. Ito M, Horikoshi M, Kato N et al. *Behav Ther* 2016;47:416-30.
9. Castro-Camacho L, Rattner M, Quant DM et al. *Cogn Behav Pract* 2019;26:351-65.

DOI:10.1002/wps.20748

Barlow DH, Harris BA, Eustis EH, Farchione TJ. The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders. World Psychiatry 2020;19:245-246

¿Podemos ayudar más?

Antes de leer este ensayo, necesita el beneficio del consentimiento informado. Leerlo podría hacerle sentirse ansioso, algo incómodo y tal vez un poco provocado, en el sentido de activar su intelecto y activar su conciencia social. Si le parece aceptable, siga leyendo.

Si es posible, pida a alguien que le lea este artículo. Acómódese en una posición relajada, sentado, erguido. Si le resulta cómodo, cierre los ojos. Despeje la mente. Concéntrese en su respiración... inspire y espire... respire profundamente. Tranquílcese y prepárese para imaginar algo importante en los

campos de la medicina, la psiquiatría, el comportamiento y la salud pública.

Imagínese que padece una enfermedad potencialmente mortal, a menudo crónica, en su mayor parte recurrente, que afecta su salud, sus relaciones interpersonales, trabajo, finanzas y bienestar general, incluida su capacidad para identificar, pensar correctamente y resolver problemas. Imagínese que varios de sus familiares y amigos también padecen esta enfermedad. Tenga en cuenta que 322 millones de personas en todo el mundo viven con esta enfermedad¹. Comprenda que esta enfermedad es el factor que más contribuye a la pérdida no mortal de salud en todo el mundo¹. Se estima que cada año la enfermedad da lugar a 50 millones de años de vida con discapacidad y contribuye a 788.000 muertes¹.

Visualice que participa en un tratamiento durante tres a cuatro meses con un 50% de posibilidades de mejorar sus síntomas y su funcionamiento². Imagínese que, si este tratamiento funcionara bien para usted, la posibilidad de que sus síntomas experimenten recidiva se reduce significativamente, en comparación con el tratamiento alternativo que se prescribe con mayor frecuencia a adultos con sus mismos síntomas³. Tenga en cuenta que, de hecho, si la mayoría de sus síntomas están ausentes (es decir, experimentan remisión) durante las últimas seis de las 12 a 14 semanas de tratamiento, no es probable que experimente una recidiva durante aproximadamente un año⁴.

¿Es este un tratamiento que buscaría y desearía tener disponible para otros (como usted) en su comunidad local? Si financia la investigación, ¿le gustaría entender los parámetros de este tratamiento? Si usted trabaja en la industria científica, ¿le gustaría saber cómo “ensayar” este tratamiento, aprender cómo empacarlo? Si usted es el ejecutivo principal de una oficina universitaria de transferencia de tecnología, ¿estaría interesado en trabajar con un investigador experto en productos con el potencial de difundir este recurso? Si usted es presidente de la junta directiva de una nueva compañía, ¿estaría buscando inversores para patentar, comercializar y distribuir este tratamiento basándose en que las personas realmente lo utilizarán? Si dirige un sistema de salud, ¿le gustaría asegurarse de que este tratamiento fuera accesible para todos sus médicos y pacientes? Si usted es responsable de educar a las nuevas generaciones de profesionales clínicos, ¿se aseguraría de que sus graduados puedan proporcionar este tratamiento a un nivel óptimo con la capacidad de personalizarlo para cada individuo que lo necesite? Si usted trabaja en salud global, ¿buscaría las tecnologías para mejorar el acceso a dicho tratamiento?

¿Cuál es esta enfermedad? ¿Cuál es este tratamiento? La enfermedad es el trastorno depresivo mayor. El tratamiento específico para la depresión es la terapia cognitivo conductual (TCC). Con los ojos cerrados, continúe inspirando y espirando, repetidamente, a medida que su visualización se vuelva más clara, tal vez más embellecida y completa ahora que tiene un contexto para sus imágenes.

Tenga en cuenta que la mayoría de adultos deprimidos, sobre todo aquellos que son mujeres o jóvenes, prefieren la psicoterapia a los medicamentos antidepressivos⁵. Pese a esta preferencia, la mayoría de los adultos en cambio reciben prescripciones para esos medicamentos⁶. No es sorprendente que menos de la mitad de los adultos sigan estas prescripciones⁶. Incluso menos adultos buscan algún tipo de tratamiento para la depresión⁷. Los que prefieren psicoterapia a menudo tienen dificultades para superar las barreras prácticas y percibidas para acceder a TCC y otras psicoterapias basadas en la evidencia⁷.

A medida que continúa respirando profundamente comprenda que, en la actualidad, no están bien dilucidados los mecanismos a

través de los cuales la TCC logra reducir los síntomas depresivos y las recaídas depresivas, y (tal vez) la recidiva. Considere que un posible mecanismo es el grado en que los pacientes comprenden y utilizan las habilidades compensatorias que aprenden en la terapia⁸. Así que, para lograr el efecto completo de la TCC, necesitará: tener las habilidades críticas presentadas, comprender estas habilidades y utilizarlas cuando su estado de ánimo se desregule y/o tenga un problema significativo o reaparezcan los síntomas que constituyen el trastorno depresivo mayor.

Tenga en cuenta que hay varias formas relacionadas de TCC que han demostrado prevenir la recaída después de los antidepressivos, o que la TCC en combinación o sola reduce los síntomas⁹. Visualice en su mente que la TCC de gran calidad puede estar fácilmente disponible para cualquier persona con trastorno depresivo mayor y síndromes relacionados, o en riesgo de presentarlos. ¿Cuántos episodios depresivos se evitarían? Al hacerlo, ¿cuánto sufrimiento humano se aliviaría? ¿Cuánto dinero ahorrarían los sistemas de salud y los contribuyentes? ¿Se evitarían suicidios y otras muertes en el transcurso de las recaídas y recidivas depresivas, así como la carga de enfermedad asociada a las familias?

¿Qué ocurriría si la psiquiatría, la psicología y disciplinas afines impulsaran una visión a nivel mundial para reconocer lo que se sabe hoy en día sobre los tratamientos psicológicos que previenen la recaída depresiva y garantizar que la población (incluidos pacientes, médicos y sistemas de salud pública) se pudieran beneficiar? Imagine una visión global para crear nuevo conocimiento sobre mecanismos, parámetros y difusión que coincida con lo que se conoce y se pueda aprender sobre la intervención psicológica efectiva para prevenir la aparición, las recaídas y las recidivas utilizando el enfoque que desean las personas afectadas. ¿Y qué tal si también hay acceso a tales beneficios? Supongamos que, como especialidad, no solo tenemos tal visión, sino, lo que es más importante, también tenemos la voluntad de llevarla adelante. ¿Cuáles son los siguientes pasos críticos?

Cuente hacia atrás en su mente de cinco a uno. Abra sus ojos. Vuelva a su trabajo cotidiano, tal vez más alerta, receptivo y comprometido con nuevas oportunidades.

Robin B. Jarrett

Department of Psychiatry; University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX

R.B. Jarrett agradece la asistencia en la investigación de E. Clark y K. Meltzer durante la preparación de este ensayo.

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Jarrett RB, Vittengl JR. In: Wells A, Fisher P (eds). Innovations in treating depression: principles and practice of CBT, MCT and third wave therapies. Chichester: Wiley, 2016:52-80.
3. Vittengl JR, Clark LA, Dunn TW et al. J Consult Clin Psychol 2007;75:475-88.
4. Jarrett RB, Minhajuddin A, Vittengl JR et al. J Consult Clin Psychol 2016;84:365-76.
5. McHugh RK, Whitton W, Peckham AD et al. J Clin Psychiatry 2013;74:595-602.
6. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence in action. Geneva: World Health Organization, 2003:65-9.
7. Mojtabai R, Olfson M, Sampson N et al. Psychol Med 2011;41:1751-61.
8. Jarrett RB, Vittengl JR, Clark LA et al. J Affect Disord 2018;226:163-8.
9. Bockting C, Hollon SD, Jarrett RB et al. Clin Psychol Rev 2015;41:16-26.

DOI:10.1002/wps.20749

(Jarrett RB. Can we help more? World Psychiatry 2020;19:246-247)

Desarrollo de competencias para el paquete de formación de la Guía de Intervención de mhGAP Versión 2.0 de la OMS

Los trastornos Mentales, Neurológicos y por consumo de Sustancias (MNS) contribuyen significativamente a la carga global de la enfermedad, representando un 10,4% del total de años de vida ajustados con respecto a discapacidad por cualquier causa (DALYs), y son la tercera causa principal en todo el mundo¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado el Programa de la brecha en salud mental (mhGAP) para ayudar a cerrar la brecha de tratamiento que existe en países con bajos y medianos ingresos (LMIC) mediante el cambio del tratamiento de los trastornos MNS a personal de atención médica especializada².

La Guía de Intervención mhGAP Versión 2.0 (mhGAP-IG V2.0) incluye intervenciones basadas en la evidencia para abordar la depresión, psicosis, epilepsia, trastornos mentales y del comportamiento en niños y adolescentes, demencia, trastornos por consumo de sustancias, suicidio y autolesiones, entre otros trastornos².

La capacitación en la primera versión de la mhGAP-IG mostró mejoras en las pruebas de conocimiento previas y posteriores a la formación, pero con necesidad de supervisión continua^{3,4}. Los comentarios recopilados por la OMS solicitaron más aprendizaje experimental; un enfoque en las habilidades de construcción; acceso más asequible a materiales de capacitación; entrenamiento más corto que el máximo de seis días con supervisión posterior al entrenamiento y adición de habilidades clínicas.

Esta retroalimentación se ha incorporado en el paquete de capacitación actualizado mhGAP-IG V2.0⁵, que por primera vez incluye competencias básicas. La educación basada en competencias utiliza resultados para fundamentar el programa educativo y la evaluación, lo que implica tener en cuenta el conocimiento, habilidades y actitudes necesarias para desempeñar una tarea^{6,7}. Para mhGAP-IG V2.0, estas competencias nos dicen lo que podrían hacer los proveedores de atención médica no especializados, en su práctica clínica, después de la capacitación y supervisión.

El desarrollo de competencias en la educación sanitaria suele ser un proceso de múltiples pasos que implica la revisión de la literatura, búsqueda de temas o ideas repetitivos, y revisión por los principales interesados, antes de su incorporación en el programa curricular y la evaluación⁷. La GI-mhGAP V2.0 basada en la evidencia identificó aspectos clave de la práctica, complementados con literatura reciente sobre el desarrollo de competencias para proveedores no especializados de atención médica que tratan trastornos MNS en LMIC.

Como siguiente paso, se identificaron ampliamente las competencias básicas. Estas incluyeron una actitud de respeto y dignidad hacia aquellas personas con un trastorno MNS, conocimiento sobre la identificación y gestión de los trastornos MNS prioritarios y habilidades necesarias para evaluar y brindar intervenciones psicosociales (psicoeducación y asesoramiento básico de apoyo) y farmacológicas. Además, la mhGAP-IG V2.0 incluyó la evaluación y el tratamiento de presentaciones de urgencia, realización de seguimiento, evaluación y atención a la salud física, y derivación y vinculación a especialistas y otros sectores como trabajo, educación y servicios sociales. Cada competencia se ha desglosado para describir las tareas exactas que requiere, y se han estandarizado y trazado en cada módulo de mhGAP-IG V2.0.

Un tema común en el desarrollo de competencias es lograr el consenso de las partes interesadas⁷. Inicialmente, revisamos el borrador de competencias con nuestro equipo de expertos de mhGAP, para llegar a un consenso sobre estas y añadiendo la habilidad de comunicación efectiva. Se plantearon las habilidades de autocuidado y reflexión, pero se pospusieron para su cobertura en la supervisión. Luego se distribuyeron las competencias para una retroalimentación más amplia de las partes interesadas, incluyendo líderes de opinión, organizaciones asociadas y expertos de campo. Una vez completadas, las competencias se incorporaron al desarrollo curricular y a los métodos de instrucción en el paquete de capacitación.

La capacitación para mejorar el conocimiento se realizará a través de conferencias grupales y relatos de experiencias de las personas en la vida real. El entrenamiento para desarrollar las habilidades será a través de métodos interactivos, incluyendo videos y múltiples juegos de rol en escenarios de evaluación, tratamiento y seguimiento. La actitud se desarrollará mediante el uso de relatos de personas, discusiones en clase y tiempo para la reflexión y retroalimentación.

La evaluación puede definirse como formativa, utilizada para guiar y motivar el aprendizaje futuro, o sumativa, proporcionando una barrera potencial para la práctica si no se demuestra la competencia⁸. En LMIC, la evaluación sumativa puede excluir a los proveedores de atención médica no especializados que, con supervisión continua, pueden mejorar sus habilidades y tratar a un gran número de pacientes con trastornos MNS, que de lo contrario no recibirían tratamiento. Por este motivo, la evaluación de mhGAP-IG V2.0 solo es formativa. En consecuencia, en vez de calificar la competencia a través de las etapas tradicionales de principiante a experto⁷, se adoptó un enfoque más pragmático para centrarse en áreas de fortaleza y áreas de mejora.

Para mayor facilidad y simplicidad, las doce competencias básicas de mhGAP-IG V2.0 pueden evaluarse usando la misma forma estandarizada. El formulario describe las tareas exactas necesarias para cada competencia, es intuitivo de utilizar, adaptado a múltiples contextos y puede conservarlo la persona que recibió la capacitación como futura referencia.

Las competencias deben evaluarse mediante métodos personalizados que se ajusten a su propósito específico, con propiedades psicométricas adecuadas, practicidad y aceptabilidad⁸. Los múltiples métodos en la capacitación mhGAP-IG V2.0 mejoran la evaluación de competencias.

Para la evaluación del conocimiento, las preguntas de opción múltiple muestran gran fiabilidad y son de fácil administración⁸, y familiaridad en los LMIC. Se ha elaborado un banco de preguntas, utilizando técnicas para mejorar la validez.

Las habilidades se pueden evaluar utilizando los múltiples escenarios de juego de roles disponibles en el paquete de formación. Estos carecen de la formalidad y de la intensidad de los recursos de los exámenes clínicos estructurados, que tienen alta confiabilidad y validez en la evaluación de habilidades clínicas⁸; pero comparten similitudes, como instrucciones sobre escenarios clínicos definidos, cronología, listas de verificación para la demostración de candidatos, y capacidad para múltiples juegos de rol a fin de mejorar la fiabilidad y cubrir diversas habilidades. Los juegos de rol también tienen la ventaja de la aceptabilidad establecida en los entornos

de formación de LMIC^{3,4}, y pueden utilizar la evaluación de compañeros para resolver la disponibilidad limitada de evaluadores⁸.

Por último, las actitudes se pueden evaluar utilizando formatos de métodos múltiples y longitudinales⁸, que implican juegos de rol, algunas preguntas de opción múltiple y la observación directa durante el programa de formación y supervisión.

Esta variedad de métodos de enseñanza y evaluación garantiza un paquete de formación verdaderamente combinado que es más interactivo y basado en experiencias. Dado que las competencias son un nuevo elemento que se añadió a la formación en mhGAP-IG, los principios de educación basada en competencias para futuros capacitadores y supervisores, se enseñan en el paquete de “capacitación de entrenadores y supervisores”⁵. No se ha pasado por alto la importancia de la supervisión continua, con la inclusión de un libro de registro de participantes y múltiples opciones de supervisión en el paquete de capacitación, para tener en cuenta todos los recursos⁵.

El paquete de capacitación está actualmente disponible gratuitamente online, para comenzar a mejorar la capacitación de la fuerza laboral de atención médica no especializada en LMIC⁵. La retroalimentación temprana confirma la utilidad de estos recursos. Las pruebas de campo más rigurosas pueden incluir mejoras y retención observadas en las pruebas previas y posteriores, y una revisión de validez y confiabilidad, al correlacionar los resultados de las pruebas para los participantes, o entre las evaluaciones de compañeros y capacitadores. Dicha información ayudará al desarrollo futuro de material para la formación de mhGAP-IG.

El desarrollo de las competencias centrales para el paquete de capacitación mhGAP-IG V2.0 claramente define lo que los proveedores de atención médica no especializados deberían poder hacer después de la formación, con supervisión continua. Las competencias centrales desglosan los pasos individuales necesarios para poder evaluar y tratar los trastornos MNS prioritarios, proporcionando un

marco de referencia para la formación y evaluación. Estos se complementan con el EQUIP (*Ensuring Quality in Psychological Support, Garantía de calidad en el apoyo psicológico*), de la OMS, una iniciativa para desarrollar y difundir recursos que apoyen al personal asistencial no especializado a fin de que alcance un estándar de competencia para poder realizar intervenciones psicológicas manuales⁹.

Esperamos que estos materiales sean herramientas valiosas en la formación continuada del personal asistencial no especializado en la prestación de cuidados para los trastornos MNS.

Sarah Michael¹, Neerja Chowdhary², Patrick Rawstorne³, Tarun Dua²

¹St. Vincent's Hospital, Sydney, NSW, Australia; ²Brain Health Unit, Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ³University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

1. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. *Lancet* 2017;390:1260-344.
2. World Health Organization. *Mental Health Gap Action Programme Intervention Guide (mhGAP-IG) for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings, version 2.0*. Geneva: World Health Organization, 2016.
3. Gureje O, Abdulmalik J, Kola L et al. *BMC Health Serv Res* 2015;15:242-9.
4. Humayun A, Haq I, Khan FR et al. *Glob Mental Health* 2017;4:e6.
5. World Health Organization. *mhGAP training manuals for the mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in nonspecialized health settings, version 2.0 (for field testing)*. apps.who.int/iris/handle/10665/259161.
6. Albanese MA, Mejicano G, Mullan P et al. *Med Educ* 2008;42:248-55.
7. Batalden P, Leach D, Swing S et al. *Health Aff* 2002;21:103-11.
8. Epstein RM. *N Engl J Med* 2007;356:387-96.
9. Kohrt BA, Schafer A, Willhoite A et al. *World Psychiatry* 2020;19:115-6.

DOI:10.1002/wps.20762

(Michael S, Chowdhary N, Rawstorne P, Dua T. *Developing competencies for the WHO mhGAP Intervention Guide Version 2.0 training package*. *World Psychiatry* 2020;19:248-249)

Ansiedad y depresión en la población general en China en el pico de la epidemia de COVID-19

China está padeciendo una epidemia de neumonía por coronavirus (COVID-19) entre 2019 y 2020. Para combatir el contagio, el gobierno chino ha implementado estrategias de contención en toda la población, como la cuarentena domiciliar, el cierre de negocios y del transporte público, y la suspensión de clases en todas las escuelas. Se ha ofrecido asistencia psicológica a los pacientes infectados por COVID-19 y a los profesionales sanitarios en Wuhan¹.

No se han evaluado sistemáticamente los efectos de la epidemia de COVID-19 y la cuarentena masiva impuesta por el estado, respecto a sus efectos sobre la salud mental pública a nivel de la población general. Nuestro estudio pretende analizar la prevalencia de ansiedad y depresión entre la población adulta china y en el pico de la epidemia de COVID-19 e identificar los factores estresantes asociados con estos trastornos.

Realizamos una encuesta online representativa a nivel nacional de residentes chinos ≥ 18 años de edad a través de Wenjuanxing, una compañía de encuestas con base en internet. Se utilizó un método de muestreo estratificado, y la población de la muestra se distribuyó de forma aleatoria en todas las provincias y municipios de China. Se excluyeron los sujetos con trastornos psiquiátricos preexistentes.

Mediante un cuestionario estandarizado se recogió información sobre las características socio-demográficas, tiempo dedicado a noticias relacionadas con COVID-19 por día y fuentes percibidas de

estrés. La gravedad de la ansiedad y depresión se evaluó utilizando el Cuestionario para el Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (GAD-7, Generalized Anxiety Disorder-7 Questionnaire) y el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9), respectivamente. Se utilizó una puntuación total de corte de 8 tanto para GAD-7 como para PHQ-9, con el fin de obtener la sensibilidad y especificidad óptimas^{2,3}. Los protocolos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Changzhi.

El tamaño de la muestra se calculó asumiendo que la prevalencia de ansiedad y depresión sería del 4% en China⁴. Esto exigiría que el tamaño de la muestra fuese aproximadamente de 4.100 para alcanzar un margen de error del 15%. La encuesta se llevó a cabo entre el 9 y el 16 de febrero de 2020. Utilizamos estadísticas descriptivas y el test de Mann-Whitney o de χ^2 para el análisis bivariado. Se determinaron las asociaciones entre las variables mencionadas anteriormente y la ocurrencia de ansiedad y depresión mediante regresión logística multinomial. Todos los análisis se realizaron en el programa Prism 8.3.

Un total de 5.033 individuos (1.676 hombres y 3.357 mujeres; 40,9% viviendo en provincias con al menos 220 casos de coronavirus) completó el cuestionario (tasa de respuesta: 78,1%). La prevalencia de ansiedad o depresión, o de ambas, fue del 20,4% (1.029 de 5.033). La mediana en la puntuación total en GAD-7 fue

10 (rango intercuartil: IQR: 9-14). La mediana en la puntuación total en PHQ-9 fue 9 (IQR: 8-13). La aparición de ansiedad y/o depresión se asoció en grado significativo con el tiempo dedicado a las noticias relacionadas con COVID-19 por día (odds ratio, OR=1,61; IC 95%: 1,42-1,84; $p<0,001$). La prevalencia de depresión y/o ansiedad fue del 17,8% entre los que invertían menos de 5 minutos por día en ver noticias relacionadas con COVID-19, y de un 27,9% entre los que invertían más de una hora.

Tres factores psicosociales estresantes se asociaron significativamente con la aparición de ansiedad y depresión por igual: “Me preocupa que yo mismo o mis seres queridos nos infectemos con COVID-19” (OR=1,95; IC 95%: 1,54-2,49 para ansiedad; OR=1,24; IC 95%: 1,04-1,50 para depresión), “Me preocupa que se vean afectados mis ingresos, trabajo, estudio o capacidad para pagar un préstamo (OR=1,38; IC 95%: 1,13-1,68 para ansiedad; OR=1,58; IC 95%: 1,35-1,86 para depresión), y “La cuarentena domiciliar causa grandes inconvenientes en mi vida cotidiana (OR=1,31; IC 95%: 1,04-1,64 para ansiedad; OR=1,42; IC 95%: 1,18-1,70 para depresión).

En resumen, nuestro estudio reveló que la epidemia de COVID-19 produjo un agudo incremento en la prevalencia de ansiedad y depresión entre la población adulta general de China, en comparación con la prevalencia de 4% en el 2019⁴. El tiempo dedicado a ver noticias relacionadas con COVID-19 se asoció de forma significativa con la presentación de estos problemas de salud mental, lo que probablemente se explica por la cobertura mediática excesiva⁵.

La carga económica causada por la cuarentena masiva fue uno de los principales factores estresantes relacionados con ansiedad y depresión por igual. Además de las intervenciones psicológicas, la

ayuda económica como el subsidio salarial, la exención de impuestos y la ampliación del plazo para el pago de préstamos pueden ayudar a reducir la ansiedad y depresión en la población general.

Nuestro estudio se llevó a cabo en torno al pico de la epidemia de COVID-19⁶. Sería útil un seguimiento longitudinal para rastrear los cambios en los niveles de ansiedad y depresión en diferentes etapas de la epidemia.

Junfeng Li¹, Zhiyun Yang², Hui Qiu², Yu Wang³, Lingyu Jian², Junjun Ji¹, Kefeng Li⁴

¹Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi, China;

²Changzhi Medical College, Changzhi, China; ³Changzhi Mental Health Center, Changzhi, China; ⁴University of California, San Diego, CA, USA

J. Li, Z. Yang y H. Qiu contribuyeron en igual proporción a este trabajo. K. Li es el autor para la correspondencia. El estudio fue financiado por la Fundación de Ciencias Naturales de la Provincia de Shanxi (beca 201901D221113). Los autores agradecen a F. Jiang y D. Deng su ayuda en la realización de la encuesta.

1. Kang L, Li Y, Hu S et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:e14.
2. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB et al. *Ann Intern Med* 2007;146:317-25.
3. Manea L, Gilbody S, McMillan D. *CMAJ* 2012;184:E191-6.
4. Huang Y, Wang Y, Wang H et al. *Lancet Psychiatry* 2019;6:211-24.
5. Bergeron SL, Sanchez AL. *Emerg Infect Dis* 2005;11:732-4.
6. Tang B, Wang X, Li Q et al. *J Clin Med* 2020;9(2).

DOI:10.1002/wps.20758

(Li J, Yang Z, Qiu H, Wang Y, Jian L, Ji J, Li K. Anxiety and depression among general population in China at the peak of the COVID-19 epidemic. World Psychiatry 2020;19:249–250)

Prevención del suicidio en el contexto de la pandemia de COVID-19

El impacto de la pandemia de COVID-19 en el mercado laboral, así como la respuesta del gobierno para mitigar el riesgo a través del aislamiento social y la cuarentena, han dado lugar al cambio más importante y rápido en el sector laboral jamás registrado en Estados Unidos. A pesar de la respuesta financiera de emergencia por parte del gobierno, se prevé que se contraerá un porcentaje significativo del mercado laboral¹. Además, el incremento previsto del desempleo se espera que se aproxime, y tal vez supere, al notificado durante la Gran Depresión que duró de 1929 a 1939 (es decir, 24,9%)². Es probable que el previsto aumento rápido del desempleo y la inseguridad económica asociada aumenten significativamente el riesgo de suicidio.

De hecho, durante la recesión económica más reciente, un incremento del 1% en el desempleo se asoció a un aumento de la tasa de suicidios del 0,99% en Estados Unidos (IC 95%: 0,60-1,38; $p<0,0001$)³. Asimismo, cada punto porcentual de incremento del desempleo se acompañó de un incremento del 0,79% en suicidios (IC 95%: 0,16-1,42; $p=0,016$) en individuos de 65 años o menos de edad en Europa (por ejemplo, España y Grecia)⁴. Durante la recesión económica asiática de 1997-1998, el desempleo fue un factor determinante crítico respecto al incremento de suicidios en Japón, Hong Kong y Corea del Sur⁵.

Utilizamos modelos de regresión de tendencia temporal para evaluar y pronosticar el exceso de suicidios atribuible a la recesión económica posterior a la pandemia de COVID-19. Se estimó la mortalidad por suicidio en tres posibles escenarios: a) sin cambios significativos en la tasa de desempleo (es decir, 3,6% para 2020; 3,7% para 2021); b) incremento moderado en la tasa de desempleo proyectada (es decir, 5,8% para 2020; 9,3% para 2021), reflejando las

tasas de desempleo en 2008-2009; y c) aumento extremo en la tasa de desempleo proyectada (es decir, 24% para 2020; 18% para 2021).

La tasa anual de mortalidad por suicidio se disparó en Estados Unidos en 1,85% (IC 95%: 1,70-2,00; $p<0,0001$) entre 1999 y 2018. Observamos que un aumento de un punto porcentual en el desempleo se asoció con un aumento en las tasas de suicidio del 1,00% (IC 95%: 1,02-1,06; $p<0,0001$) entre 1999 y 2018. La tasa de suicidio fue de 14,8 por 100.000 habitantes en 2018 (N=48.432).

En el primer escenario mencionado anteriormente (es decir, la tasa de desempleo se mantiene relativamente constante), las tasas de suicidio previstas por 100.000 son 15,7 (IC 95%: 15,3-16,1) en 2020 y 16,2 (IC 95%: 15,7-16,8) en 2021. Las tasas de suicidio anteriores darían lugar a 51.657 suicidios en 2020 y 53.480 en 2021 (suponiendo un tamaño de población en 2019 de 329.158.518). En el segundo escenario (es decir, incremento moderado de la tasa de desempleo proyectada), las tasas de suicidio por 100.000 aumentarían a 16,9 en 2020 (IC 95%: 16,4-17,5; N=52.728) y 17,5 en 2021 (IC 95%: 16,8-18,2; N=55.644). Este segundo escenario daría lugar a un total de 3.235 suicidios adicionales en el periodo 2020-2021, lo que representa un incremento del 3,3% de suicidios por año (en comparación con la tasa de 2018 de 48.432). En el tercer escenario (es decir, aumento extremo en la tasa de desempleo proyectada), se proyecta que las tasas de suicidio por 100.000 aumentarían a 17,0 en 2020 (IC 95%: 16,6-17,5; N=56.052) y 17,4 en 2021 (IC 95%: 16,8-18,0; N=57.249). Este aumento de la tasa de suicidios daría como resultado 8.164 suicidios adicionales durante el periodo de dos años, lo que representa un aumento de 8,4% en suicidios (en comparación con la tasa de 2018 de 48.432).

Lo que es especialmente preocupante en torno a nuestras proyecciones es la incertidumbre genuina con respecto al mercado laboral posterior al COVID-19, así como la tremenda incertidumbre económica y la disminución de la motivación del consumidor, todos ellos factores contribuyentes, independientes y adicionales al suicidio⁶. Además, se recomienda el aislamiento social y la cuarentena a nivel nacional, como estrategias decisivas para mitigar el riesgo de transmisión viral. El aislamiento social está bien documentado como factor de riesgo significativo de tendencia al suicidio⁷.

Múltiples estudios han informado que la respuesta de la política gubernamental puede mitigar significativamente el incremento del riesgo de suicidio motivado por las dificultades económicas y la dinámica desfavorable del mercado laboral. Por ejemplo, en Japón, un aumento del 1% *per cápita* en los gastos del gobierno local conllevó una disminución del 0,2% de suicidios en los años posteriores a la recesión de 2008⁸. La experiencia japonesa se reprodujo en Europa, donde el gasto del gobierno, especialmente en programas sociales destinados a mitigar el riesgo de suicidio, redujo significativamente los suicidios proyectados en Dinamarca⁹.

La prevención del suicidio en el contexto del desempleo y la inseguridad económica relacionados con COVID-19 es una prioridad crítica de salud pública. Además de las disposiciones financieras (por ejemplo, aplazamiento de impuestos, subsidio salarial), está justificado invertir en programas para el mercado laboral orientados a recapacitar a los trabajadores. Por otra parte, el apoyo del gobierno a los empleadores es fundamental para reducir el incremento masivo del desempleo y la contracción del mercado laboral.

Son esenciales las asociaciones proactivas público-privadas que tienen como objetivo proporcionar primeros auxilios psicológicos y servicios de urgencia psiquiátrica a personas en riesgo inminente de suicidio. Se deben implementar estrategias para mejorar la resi-

liencia individual (por ejemplo, ejercicio, higiene del sueño, horario diario estructurado, mejora de la dieta). Aproximadamente la mitad de suicidios en Estados Unidos se cometen con una pistola; por lo que están justificadas las recomendaciones para el almacenamiento apropiado de armas y municiones. Para personas con síntomas de depresión/ansiedad clínicamente significativos o que tienen manifestaciones de trastorno por estrés posttraumático o abuso de drogas/alcohol, el acceso oportuno al tratamiento integral, debería formar parte de la estrategia de manejo del COVID-19.

Roger S. McIntyre¹⁻⁵, Yena Lee^{1,2}

¹Mood Disorders Psychopharmacology Unit, Poul Hansen Depression Centre, University Health Network, Toronto, ON, Canada; ²Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ³Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁴Brain and Cognition Discovery Foundation, Toronto, ON, Canada; ⁵Department of Pharmacology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

1. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD economic outlook, interim report March 2020. Paris: OECD, 2020.
2. Federal Reserve Bank of St. Louis. Back-of-the-envelope estimates of next quarter's unemployment rate. 2020. www.stlouisfed.org.
3. Reeves A, Stuckler D, McKee M et al. *Lancet* 2012;380:1813-4.
4. Stuckler D, Basu S, Suhrcke M et al. *Lancet* 2009;374:315-23.
5. Chang S-S, Gunnell D, Sterne JAC et al. *Soc Sci Med* 2009;68:1322-31.
6. Collins A, Cox A, Kizys R et al. *Soc Sci J* 2020;10.1016.
7. Durkheim É. *Suicide: a study in sociology*. London: Routledge & Paul, 1952.
8. Matsubayashi T, Sekijima K, Ueda M. *BMC Public Health* 2020;20:243.
9. Steeg S, Carr MJ, Mok PLH et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:415-21.

DOI:10.1002/wps.20767

(McIntyre RS, Lee Y. Preventing suicide in the context of the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry* 2020;19:250–251)

Acceso gratuito a manuales de intervención psicológica

La ciencia en abierto es un movimiento destinado a hacer que las metodologías de investigación, protocolos, herramientas, datos, análisis e informes sean accesibles lo antes posible, para facilitar la investigación adicional¹. La ciencia en abierto de tratamientos psicológicos es un área que merece especial atención.

Los tratamientos psicológicos para los trastornos mentales se están investigando cada vez más a nivel mundial con resultados prometedores^{2,3}. Este conjunto de investigaciones ha dado lugar a recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre una variedad de intervenciones psicológicas, como el comportamiento cognitivo y las psicoterapias interpersonales, como opciones terapéuticas de primera línea para la depresión⁴. También hay evidencia sustancial de que las intervenciones psicológicas pueden implementarse de manera eficaz no solo por personal especializado en salud mental, sino también por personal sanitario general y trabajadores comunitarios, más fácilmente accesibles⁵. Uno esperaría entonces que los manuales de tratamiento psicológico que sustentan estos hallazgos fueran fácilmente accesibles.

El manual de tratamiento psicológico es un elemento clave de la metodología de investigación, porque describe los diversos aspectos de la intervención, incluidas las técnicas psicológicas utilizadas, el número y duración de las sesiones, y los detalles específicos del contenido. El manual generalmente está cuidadosamente diseñado, ha sido revisado y posiblemente adaptado al contexto local, antes de utilizarse en ensayos controlados aleatorios (ECA).

Los trabajos sobre ECA suelen incluir un párrafo que describe el tratamiento proporcionado. Sin embargo, una descripción tan breve –en ausencia de un manual– no es suficiente para que los lectores implementen la intervención o reproduzcan el estudio. Asimismo, los detalles limitados suelen dificultar la comprensión precisa de la intervención y la interpretación de los resultados, lo que se convierte en un importante desafío al realizar e interpretar metaanálisis de intervenciones psicológicas.

Revisamos una base de datos de 27 estudios que investigan tratamientos psicológicos para trastornos mentales comunes proporcionados por personal no especializado en países con bajos y medianos ingresos (LMIC)³, con el fin de explorar cuántos manuales de tratamiento utilizados en los estudios fueron citados y cuántos fueron de acceso abierto.

Definimos un manual de tratamiento psicológico como una forma estructurada de orientación (material escrito e instrucciones a seguir). Los manuales se codificaron como genéricos (es decir, el manual fue elaborado para un contexto no específico y tenía que adaptarse antes de su uso), o exactos (es decir, el manual era exactamente el utilizado). Desde una perspectiva científica abierta, el manual exacto debe ser accesible.

Pusimos en práctica el acceso abierto a un manual de tratamiento psicológico bajo una de las siguientes modalidades: a) el enlace web al manual exacto se incluye en el informe del estudio; b) hay una oferta explícita para poner a disposición el manual exacto por parte de los autores (incluyendo su correo electrónico); o c) el manual está

disponible online de manera que puede encontrarse sin dificultad mediante la búsqueda de su nombre. En relación con la última opción, se llevó a cabo una búsqueda ingresando el nombre del programa o la referencia en el buscador de Google. Tenía que aparecer una versión completa del manual en los primeros 30 resultados de búsqueda.

En 19 de los 27 estudios, se mencionó un manual en el texto del informe, mientras que en los ocho restantes no hubo mención de la existencia de un manual.

Enfocándonos en los 19 estudios en los que se mencionó un manual, hubo ocho manuales a los que se hizo referencia en la bibliografía del estudio. Seis de las referencias fueron para el manual genérico adaptado al estudio, mientras que solo dos eran citas del manual exacto utilizado. De los 11 estudios restantes en los que no hubo referencia de un manual en la bibliografía, seis citaron otro estudio como fuente del manual pero, al realizar la búsqueda, ese artículo no citaba el manual. Cuatro de los 11 citaban otro artículo que, al buscarlo, citaba un manual genérico en la bibliografía. Por último, en un estudio se citaba otro artículo que, al buscarlo, citaba a su vez otro trabajo que, al buscarlo, no incluía ninguna cita sobre el manual. Se dispone de un diagrama que resume estos hallazgos bajo petición.

Cuando investigamos el acceso abierto a los manuales de tratamiento psicológico, no se encontró ningún estudio que proporcionara un enlace web directo. Se pudieron encontrar siete manuales al utilizar la búsqueda en Google (de los cuales seis eran genéricos y solo uno⁶ era el manual exacto utilizado). Solo en un estudio⁷ se ofrecía el acceso al manual exacto a través del correo electrónico de los autores. En consecuencia, de los 27 estudios, se pudo identificar un total de solo dos (7%) manuales de tratamiento exactos que cumplieran con nuestra definición de acceso abierto.

En resumen, solo dos estudios (7%) que informaron sobre los resultados de un tratamiento psicológico para trastornos mentales comunes en los LMIC proporcionaron citas sobre el manual exacto utilizado en el estudio, y solo dos (7%) proporcionaron acceso abierto al manual.

El acceso a los manuales de tratamiento para las intervenciones psicológicas es importante para la replicación y el escrutinio

independiente de los resultados del estudio y para la difusión de intervenciones eficaces.

El cambio no solo es necesario sino también factible. Por ejemplo, dos ECA relevantes sobre tratamientos psicológicos fueron dados a conocer más o menos al mismo tiempo de la revisión sistemática³ y, por lo tanto, no se incluyeron en nuestros análisis. Uno incluía la referencia de una versión *online* del manual exacto utilizado⁸, y el otro ofrecía un *link* de acceso a un programa de capacitación para aprender la intervención⁹.

La accesibilidad a los manuales de tratamiento es un aspecto clave de la ciencia en abierto de los tratamientos psicológicos. Las revistas científicas de salud mental y los patrocinadores de la investigación deberían considerar establecer mecanismos que exijan a los autores de un ECA ofrecer en abierto el acceso a los manuales de tratamiento psicológico utilizados.

Sarah Watts¹, Mark van Ommeren¹, Pim Cuijpers²

¹Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Los autores son los únicos responsables de los puntos de vista expresados en esta carta y no representan necesariamente los puntos de vista, criterios o políticas de las instituciones a las cuales están afiliados.

1. Nielsen M. Reinventing discovery: the new era of networked science. Princeton: Princeton University Press, 2011.
2. Cuijpers P, Cristea IA, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2016;15:245-58.
3. Singla D, Kohrt BA, Murray LK et al. *Annu Rev Clin Psychol* 2017;13:149-81.
4. Dua T, Barbui C, Clark N et al. *PLoS Med* 2011;8:e1001122.
5. Singla DR, Raviola G, Patel V. *World Psychiatry* 2018;17:226-7.
6. Rahman A, Malik A, Sikander S et al. *Lancet* 2008;372:902-9.
7. Bolton P, Bass J, Neugebauer R et al. *JAMA* 2003;289:3117-24.
8. Rahman A, Hamdani SU, Awan NR et al. *JAMA* 2016;316:2609-17.
9. Patel V, Weobong B, Weiss HA et al. *Lancet* 2016;389:176-85.

DOI:10.1002/wps.20756

(Watts S, van Ommeren M, Cuijpers P. Open access of psychological intervention manuals. World Psychiatry 2020;19:251-252)

Tres preguntas a considerar antes de desarrollar una aplicación en salud mental

La mayoría de las personas con problemas de salud mental no tienen acceso a tratamiento, y el mundo no tiene suficientes profesionales clínicos de salud mental para cubrir esta brecha de tratamiento. Recientemente, muchos académicos han planteado que las intervenciones basadas en tecnología tienen el potencial de reducir la brecha de tratamiento¹.

Como la propiedad de teléfonos inteligentes se está volviendo casi omnipresente en todo el mundo, las intervenciones gestionadas a través de aplicaciones para teléfonos inteligentes han recibido una atención especial. Además, hallazgos metaanalíticos recientes indican que las intervenciones basadas en teléfonos inteligentes son eficaces ante diversos y frecuentes problemas de salud mental². Este creciente entusiasmo ha dado lugar a que muchos investigadores académicos, organizaciones sin fines de lucro y empresas, creen sus propias aplicaciones de salud mental (aplicaciones MH). De hecho, hay más de 10.000 aplicaciones MH disponibles comercialmente y se están lanzando nuevas aplicaciones a un ritmo creciente³.

Dado el claro potencial de las aplicaciones MH, no es sorprendente que muchos equipos estén invirtiendo mucho tiempo y

recursos para desarrollar otras nuevas. Sin embargo, es importante considerar la evidencia reciente sugiriendo que el alcance y el impacto de la mayoría de las nuevas aplicaciones MH son limitados, consiguiendo muchas de ellas pocos usuarios^{4,5}.

Aquí, proponemos que la proliferación de nuevas aplicaciones MH suele ser innecesaria, a veces contraproducente, y a menudo redundante con aplicaciones que ya existen. Planteamos tres interrogantes que las personas deben tener en cuenta antes de desarrollar una nueva aplicación MH. También presentamos opciones alternativas que a menudo satisfacen las necesidades que las nuevas aplicaciones MH están destinadas a abordar.

El primer interrogante requiere un examen minucioso de las alternativas ya disponibles. En muchos casos, es probable que las aplicaciones existentes sean suficientes para cubrir las necesidades de los usuarios. Evidencia reciente muestra que muchas aplicaciones públicamente disponibles incluyen diversos procedimientos basados en la evidencia; por ejemplo, en el caso de las *apps* para depresión y ansiedad, reestructuración cognitiva, activación conductual, autocontrol y atención plena⁶.

En muchos casos, los investigadores pueden beneficiarse del empleo de estas aplicaciones públicamente disponibles en vez de invertir tiempo y dinero “reinventando la rueda”. Además, varias de estas aplicaciones han demostrado que pueden atraer usuarios y mantenerlos comprometidos, un logro significativo que una nueva aplicación podría tener dificultad en conseguir.

Existen muchas opciones para ayudar a los investigadores a identificar con eficiencia las aplicaciones existentes. Entre ellas están el análisis del contenido del tratamiento en *apps* públicamente disponibles⁶, revisiones de expertos de publicaciones públicamente disponibles⁷ y herramientas de evaluación de sociedades profesionales como la de la *Anxiety and Depression Association of America* (<https://adaa.org/finding-help/mobile-apps>) y la *American Psychiatric Association* (<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/mental-health-apps>).

Para complementar estos recursos, los investigadores pueden realizar sus propias búsquedas en tiendas de aplicaciones. En general, las aplicaciones más atractivas en una categoría determinada aparecerán en los primeros resultados de búsqueda. Dado que el compromiso es uno de los mayores desafíos en la salud mental digital, el uso de *apps* conocidas por atraer a los usuarios es una ventaja inestimable.

Teniendo esto presente, hay algunos casos específicos en los que serían valiosas nuevas aplicaciones. Por ejemplo, en una revisión reciente de aplicaciones públicamente disponibles sobre depresión y ansiedad, muchas aplicaciones incluían relajación y meditación, pero solo dos incluían exposición y ninguna incluía la resolución de problemas⁶. Por lo tanto, aunque la creación de nuevas aplicaciones MH puede no ser necesaria para la mayor parte de los elementos de tratamiento, hay algunas técnicas importantes basadas en la evidencia para las cuales está justificado el desarrollo de nuevas aplicaciones MH.

En el caso de que las aplicaciones MH disponibles no proporcionen una alternativa adecuada, el siguiente aspecto a considerar implica pensar con actitud crítica un plan para lograr el compromiso. Una conclusión de la investigación en salud mental digital es que es muy difícil lograr involucrar a los usuarios. Las tasas de abandono notificadas en los estudios de intervenciones digitales tienden a ser elevadas, y los resultados de fidelización son incluso peores fuera del contexto de ensayos controlados⁴. Por ejemplo, más del 90% de los usuarios abandonan el uso de *apps* MH al cabo de una semana de su instalación⁴.

Además, quienes desarrollan aplicaciones MH a menudo necesitan competir en un mercado altamente saturado. Investigaciones recientes sugieren que las tres aplicaciones MH principales representan aproximadamente el 90% de los usuarios activos, dejando a la mayoría de las aplicaciones con cero usuarios activos⁵. Estas aplicaciones principales generalmente cuentan con grandes equipos de diseñadores de producto, especialistas en interacción humano-computadora, programadores, profesionales de marketing y anunciantes. En efecto, realizar pruebas adecuadas en usuarios a menudo implica años de trabajo por parte de grandes equipos interdisciplinarios, lo que requiere recursos económicos sustanciales⁸.

Además, como consideración práctica, las aplicaciones comerciales deben actualizarse con regularidad para mantener su usabilidad tras las actualizaciones de las plataformas iOS y Android, sin mencionar la actualización para mantener el atractivo para el usuario en un mercado saturado. Esto significa que quienes desarrollan *apps* necesitan planificar y presupuestar actualizaciones periódicas y técnicas a fin de mantenerse competitivos.

En muchos casos, los investigadores carecerán de recursos o de conocimiento suficiente para atraer y fidelizar a los usuarios simplemente con el lanzamiento de una *app* en la tienda de aplicaciones. En

vez de ello, pueden requerirse estrategias alternativas (por ejemplo, recibir derivaciones de centros médicos) para atraer y retener a los usuarios. En ausencia de estos planes, lanzar una nueva aplicación MH puede ser una adición innecesaria a un mercado ya saturado.

La tercera consideración es si una aplicación de *smartphone* es la mejor plataforma digital para implementar una idea. A veces el propósito de desarrollar una *app* no es atraer y retener miles de usuarios sino más bien estudiar una cuestión de investigación a través de la tecnología.

En estos casos puede no ser necesario desarrollar una *app* para *smartphone*. Varias plataformas *online* (por ejemplo, Qualtrics, jsPsych) pueden ayudar a las personas a desarrollar y difundir encuestas e intervenciones basadas en internet. Las alternativas basadas en internet por lo general son más económicas de desarrollar, más fáciles de adaptar y más útiles para determinar prototipos. Asimismo, herramientas e intervenciones creadas en tales plataformas suelen ser suficientes para lograr la participación de usuarios en el contexto de experimentos basados en el laboratorio e incluso de intervenciones. Como ejemplo, se demostró que una intervención basada en la red de una sola sesión (30 minutos) desarrollada en Qualtrics reduce los síntomas de depresión y ansiedad en jóvenes⁹.

Teniendo esto en cuenta, las *apps* para móviles tienen algunas ventajas importantes en relación con las plataformas basadas en internet en circunstancias específicas. Por ejemplo, las aplicaciones para móviles pueden ser útiles en estudios que implican muestreo en tiempo real, recogida de datos para *smartphones* pasivos, recordatorios o notificaciones, y estudios de investigación que precisan de comunicación instantánea con los participantes. Sin embargo, fuera del contexto de estos casos específicos, las plataformas basadas en la web ofrecen opciones más económicas que son más fáciles de refinar.

En conclusión, las ventajas percibidas por las *apps* MH han contribuido con enorme entusiasmo y considerable financiación a la creación de nuevas aplicaciones. Sin embargo, dada la amplia gama de *apps* MH compitiendo, el desafío de atraer y retener a los usuarios, y la utilidad de alternativas basadas en internet, recomendamos prudencia. Una consideración detallada de los interrogantes mencionados anteriormente llevará a muchos a la conclusión de que no vale la pena invertir en una nueva aplicación MH. Es mejor invertir recursos en avanzar sobre otras prioridades clave en salud mental digital, como evaluar la eficacia de intervenciones existentes, determinar para quiénes son útiles estas intervenciones, y evaluar experimentalmente estrategias para mejorar la participación.

Akash R. Wasil¹, John R. Weisz², Robert J. DeRubeis¹

¹Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ²Department of Psychology, Harvard University, Cambridge, MA, USA

Los autores desean agradecer su ayuda editorial a S. Gillespie, H. Lindsey, R. Shingleton y N. Wasil.

1. Fairburn CG, Patel V. *Behav Ther* 2017;88:19-25.
2. Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. *World Psychiatry* 2019;18:325-36.
3. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A et al. *World Psychiatry* 2019;18:97-98.
4. Baumel A, Muench F, Edan S et al. *J Med Internet Res* 2019;21:e14567.
5. Wasil A, Gillespie S, Shingleton S et al. *Am J Psychiatry* (in press).
6. Wasil A, Venturo-Conerly K, Shingleton S et al. *Behav Res Ther* 2019; 123:103498.
7. Neary M, Schueller SM. *Cogn Behav Pract* 2018;25:1-7.
8. Michelson D, Malik K, Krishna M et al. *Behav Res Ther* (in press).
9. Schleider J, Weisz J. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:160-70.

DOI:10.1002/wps.20757

(Wasil AR, Weisz JR, DeRubeis RJ. Three questions to consider before developing a mental health app. *World Psychiatry* 2020;19:252-253)

Los déficits neurocognitivos en la esquizofrenia probablemente son menos graves y están menos relacionados con el trastorno de lo que se pensaba anteriormente

Incluso de acuerdo con las observaciones de Kraepelin de hace más de un siglo¹, el término *demencia precoz* era una exageración, sino una denominación inapropiada. No todos sus pacientes mostraban signos de demencia, e incluso un subgrupo se recuperó. Kraepelin también reconoció que el deterioro de la memoria, síntoma central de la demencia, a veces era reflejo de falta de interés más que de una “impresionabilidad de la memoria” defectuosa.

Aunque el término pronto fue reemplazado por el de esquizofrenia, persistió la afirmación de que el trastorno estaba marcado por un deterioro neurocognitivo global. De hecho, los principales metaanálisis y revisiones confluyen en la conclusión de que los pacientes con esquizofrenia manifiestan un deterioro neurocognitivo considerable y global, que muchos expertos ven como un factor de vulnerabilidad central para el trastorno. Sin embargo, la magnitud de estos déficits –generalmente una desviación estándar por debajo de la media²– es mucho menor que el alcance de las deficiencias observadas en pacientes con demencia primaria, lo que es inconsistente con la idea de que la esquizofrenia es una forma (precoz) de demencia.

No discutimos que un subgrupo considerable de pacientes muestre déficits en las pruebas neurocognitivas. Sin embargo, nos gustaría resaltar que probablemente se sobreestima el grado en que estos déficits pueden atribuirse a la propia esquizofrenia, mientras que no se ha evaluado claramente el grado en que se deben a factores médicos y psicológicos a menudo asociados con la esquizofrenia, pero que no forman parte del síndrome en sí mismo.

Estas dos clases de sesgo a veces se superponen, pero deberían distinguirse con fines heurísticos. Es importante destacar que esta distinción no es solo una cuestión académica. Tiene implicaciones significativas para: a) comprender por qué muchas personas con esquizofrenia parecen tener alteraciones cognitivas; b) comprender por qué el alcance del deterioro cognitivo observable en personas con esquizofrenia puede fluctuar ampliamente dependiendo del contexto ambiental e interpersonal; y c) elegir intervenciones para abordar la discapacidad.

Con respecto a la sobreestimación, nuevos estudios publicados indican que el bajo rendimiento se debe en parte a factores de confusión durante la evaluación neurocognitiva. Es muy evidente que la desorganización y el pensamiento desorganizado, síntomas frecuentes del trastorno –especialmente bajo estrés–, pueden evitar la comprensión adecuada de las instrucciones y/o evitar la participación total, con el consiguiente fracaso en pruebas más difíciles.

Los pacientes también pueden experimentar interferencia de síntomas como alucinaciones, rumiaciones e ideas delirantes durante la evaluación, distrayéndolos aún más de la tarea a realizar³.

Además, la motivación de los pacientes para la evaluación a menudo se reduce, mientras que la ansiedad y el estrés son más elevados en comparación con los controles, y se sabe que ambos factores afectan al rendimiento³. De acuerdo con Beck y sus colaboradores^{4,5}, un esfuerzo deficiente puede explicar de un cuarto a un tercio en la varianza de los resultados en la prueba.

Hasta ahora, sigue siendo elusivo el rol que desempeña el estigma en relación con el diagnóstico. Sin embargo, las creencias derrotistas, que son una consecuencia común de ser etiquetado con el diagnóstico de esquizofrenia, se asocian a un bajo rendimiento^{4,5}.

Otra fuente potencial de sesgo que puede contribuir a una sobreestimación de los déficits es la falta de representabilidad de los participantes control. En algunos estudios en que los pacientes psiquiátricos obtuvieron resultados significativamente peores que los controles no clínicos, pese a diferencias iniciales no significativas en cuanto a edad o años de formación educativa, el rendimiento de los controles fue de hecho superior al promedio, en vez de que los pacientes tuvieran un rendimiento por debajo del promedio de acuerdo con las puntuaciones de la norma⁶.

Aparte de los factores de *estado*, ya señalados, que comprometen la evaluación neurocognitiva, hay algunas situaciones que pueden causar un deterioro real y más perdurable, pero que no reflejan factores patogénicos de la esquizofrenia. Tal vez lo más importante es que los pacientes con más frecuencia que los controles padecen obesidad y diabetes (que puede ser independiente y/o estar relacionado con la medicación antipsicótica del tratamiento), así como enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión); y estos factores comprometen el rendimiento neurocognitivo tanto en pacientes con esquizofrenia como en la población general. Además, la hospitalización y la soledad se han asociado también a un bajo rendimiento neurocognitivo⁷.

Se podría argumentar que se observaron déficits neurocognitivos también en la era pre-neuroléptica y se han encontrado incluso en individuos de riesgo. Sin embargo, los efectos de, por ejemplo, las creencias derrotistas (que también son considerables en los sujetos de riesgo) y la hospitalización (al menos en pacientes sintomáticos) pueden haber contribuido a esto.

El deficiente rendimiento neurocognitivo también puede representar un epifenómeno de problemas de percepción⁸. Además, a los pacientes se les suelen prescribir medicamentos anticolinérgicos (clozapina o fármacos dirigidos a reducir los síntomas extrapiramidales) que afectan la atención y la memoria. Por último, los efectos secundarios motores, frecuentes con los antipsicóticos de primera generación pero que también pueden presentarse con los de segunda generación, pueden reducir el rendimiento en pruebas cronometradas.

Los neuropsicólogos experimentados son muy conscientes de los sesgos y factores de confusión antes señalados. En informes individuales escritos, estos pueden reconocerse y tal vez incluso ajustarse. Sin embargo, en las comparaciones grupales, estas influencias tradicionalmente se ignoran, ya que son difíciles (por ejemplo, motivación) o incluso imposibles de controlar (por ejemplo, medicación cuando el grupo control no recibe ningún tipo de medicación).

Recomendamos a los investigadores controlar/ajustar estos factores cuando sea posible, por ejemplo a través de análisis de mediación³, o reconocer posibles fuentes de exageración de los déficits en el resumen y discusión de sus manuscritos. También recomendamos a los investigadores no solo informar de los valores medios, sino también del porcentaje de pacientes con una o dos desviaciones estándar por debajo de la norma, para describir de forma más completa el nivel de deterioro en la muestra. A menudo, solo una minoría de pacientes generan las diferencias grupales que luego se extrapolan a toda la población.

Algunos de los sesgos antes señalados que dan lugar a sobreestimación de los déficits, se pueden mitigar creando una atmósfera

amable y motivadora durante la evaluación⁹. Además, ayudaría evaluar a los pacientes cuando los síntomas de distracción (por ejemplo, alucinaciones) son mínimos. Se podría buscar un cambio en la medicación, sobre todo reduciendo las dosis y minimizando los fármacos con propiedades anticolinérgicas.

Abordar los factores del estilo de vida relacionados con hipertensión, obesidad y diabetes (por ejemplo, bajar de peso, ejercicio físico) puede reducir los factores de riesgo somáticos relevantes desde el punto de vista neurocognitivo, y existe evidencia tentativa de que tales intervenciones realmente mejoran la neurocognición¹⁰. La consideración futura de estos factores puede abrir nuevas oportunidades terapéuticas más allá de la recuperación cognitiva, la forma tradicional de mejorar la neurocognición.

Steffen Moritz¹, Stephen M. Silverstein², Mona Dietrichkeit¹, Jürgen Gallinat¹

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, ²Department of Psychia-

try, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, NY, USA

1. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 8th ed. Leipzig: Barth, 1913.
2. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L et al. *Schizophr Res* 2014; 158:156-62.
3. Moritz S, Klein JP, Desler T et al. *Psychol Med* 2017;47:2602-12.
4. Beck AT, Himmelstein R, Bredemeier K et al. *Psychol Med* 2018;48:2776-85.
5. Grant PM, Best MW, Beck AT. *World Psychiatry* 2019;18:163-4.
6. Moritz S, Kloss M, Jacobsen D et al. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:795-814.
7. Badcock JC, Shah S, Mackinnon A et al. *Schizophr Res* 2015;169:268-73.
8. Silverstein SM, Fradkin SI, Demmin DL. *Schizophr Res* (in press).
9. Park S, Lee J, Folley B et al. *Behav Brain Sci* 2003;26:98-9.
10. Maurus I, Röh A, Falkai P et al. *Dialogues Clin Neurosci* 2019;21:261-9.

DOI:10.1002/wps.20759

(Moritz S, Silverstein SM, Dietrichkeit M, Gallinat J. Neurocognitive deficits in schizophrenia are likely to be less severe and less related to the disorder than previously thought. World Psychiatry 2020;19:254–255)

La práctica de la psiquiatría en la atención de la salud y el desarrollo sostenible: avances en el Plan de Acción de la WPA para 2017-2020

La fundación de la WPA hace 70 años marcó un movimiento hacia una identidad profesional valorada internacionalmente y la descripción de un amplio propósito para la Asociación: el avance de la salud mental y la psiquiatría en el mundo.

Basado en esta declaración de propósito notablemente moderna, explicada en los estatutos de la Asociación y evidente en el trabajo realizado en sus 70 años de historia, la visión de la WPA es “un mundo en el que las personas vivan en condiciones que promuevan la salud mental y tengan acceso a tratamiento y asistencia psiquiátrica que cumpla las normas profesionales y éticas apropiadas, integre los principios de salud pública y respete los derechos humanos”¹.

El foco ahora está en de qué manera la práctica de la psiquiatría contribuye a hacer realidad esta visión: la psiquiatría como disciplina central para la medicina y la asistencia sanitaria, y vital para el desarrollo sostenible en cada país. Estamos trabajando con las Sociedades Miembro y asociados para demostrar cómo puede contribuir la psiquiatría al fortalecimiento de las comunidades para satisfacer las necesidades de salud mental, especialmente de aquellas personas que viven en condiciones de adversidad.

En común con varias de sus Sociedades Miembro, la WPA reconoce ahora que el avance de la salud mental y la provisión de servicios de salud mental adecuados y aceptables no pueden lograrse verdaderamente sin la participación de los usuarios del servicio y cuidadores familiares. Es necesario su consejo sobre las acciones propuestas, incluyendo el desarrollo, implementación y evaluación de los servicios asistenciales y defensa de los pacientes en niveles nacionales e internacionales.

La WPA ha dado prioridad en este trienio a los mejores procedimientos para lograr la participación de los usuarios y de los cuidadores familiares. Se basa en trabajos previos, cuando la Asociación estableció un grupo de trabajo sobre las mejores prácticas para trabajar con usuarios de servicios y cuidadores familiares, que desarrolló una serie de diez recomendaciones para una buena práctica². Esto se convirtió en la base de una consulta mundial para los

interesados, que incluyen los funcionarios de la WPA y más de 200 organizaciones nacionales e internacionales de la sociedad civil. Varias de estas recomendaciones se incluyeron como un nuevo párrafo en la Declaración de Madrid en 2011.

Actualmente hay establecido un grupo asesor de usuarios de servicios y cuidadores familiares para la Presidenta. El propósito de este grupo es reavivar y actualizar la conversación con las diferentes personas involucradas. M. Amering ha aceptado coordinar el grupo, que está integrado por cuatro personas con experiencia práctica de usuarios del servicio y cuatro personas con experiencia como cuidadores familiares.

Los programas del Congreso de la WPA representan una oportunidad para reunir a este grupo asesor a fin de iniciar una nueva fase de trabajo práctico, como en el Congreso Mundial de Psiquiatría de Lisboa en 2019, y el próximo Congreso Mundial de Psiquiatría de Bangkok.

Además de asesorar a la WPA en aspectos organizativos y científicos de sus congresos, el enfoque inicial de este trabajo es la participación y asesoramiento al grupo de trabajo de la WPA en lo referente a minimizar la coerción en la asistencia psiquiátrica³. Este grupo de trabajo ha sido designado y ha comenzado a trabajar. En febrero de 2020 tuvo lugar un taller auspiciado por el *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* en Melbourne, Australia. Reunió a los presidentes del grupo de trabajo, S. Galderisi y J. Allan, un representante del grupo asesor de usuarios de servicio y de cuidadores familiares, y consultores de investigación y de proyectos.

En el taller se consideraron comentarios del grupo de trabajo en un documento de debate desarrollado durante los meses precedentes, y el diseño de los estudios de casos sobre programas que han apoyado alternativas a la coerción y derechos de calidad en diversas partes del mundo. El grupo de trabajo próximamente solicitará a las Sociedades Miembro sus comentarios sobre el documento de debate y desarrollará los estudios de casos.

El plan previo al término del trienio es preparar un documento sobre la posición

actual, con recomendaciones para la acción y un protocolo opcional concebido para respaldar a las Sociedades Miembro a fin de que participen en este trabajo de manera adecuada a sus circunstancias locales. El objetivo es promover el trabajo continuo crítico para la calidad de la asistencia psiquiátrica de pacientes y familiares, y apoyar a los psiquiatras para que contribuyan de forma práctica a implementar las provisiones positivas de la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad.

La Comisión sobre Depresión de The Lancet-WPA⁴ está finalizando su informe y planes para la difusión de los mensajes y recomendaciones. El Wellcome Trust en Londres continúa su apoyo a la Comisión y se combina con el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) para involucrar a jóvenes con experiencia vivida sobre la depresión, en la elaboración de recomendaciones y difusión de los resultados. La WPA está bien posicionada para desempeñar un papel importante en la vida ulterior de esta Comisión.

El programa de trabajo con mujeres y hombres jóvenes en ciudades, especialmente aquellos que sufren adversidades, continúa de manera activa. La WPA, junto con citiesRISE⁵, se ha comprometido en Chennai y Nairobi con comunidades locales y grupos profesionales –que incluyen las Sociedades Miembro de la WPA y sus ramificaciones– en la formación de psiquiatras y otros especialistas para trabajar sobre la salud mental en escuelas y lugares de reunión en entornos comunitarios informales.

La WPA participa activamente en la planificación y suministro de materiales para estos programas de trabajo, en especial de apoyo a psiquiatras y otros profesionales para que utilicen su experiencia para promover enfoques participativos relacionados con la salud en estos entornos. En enero de 2020, la Asociación participó en un taller práctico para profesionales de la salud mental en Chennai, junto con la Fundación para la Investigación de la Esquizofrenia y citiesRISE, que puso de manifiesto el entusiasmo de los psiquiatras y otros profesionales en este trabajo. El taller tuvo mayor demanda

de la prevista, dejando psiquiatras locales en lista de espera para la siguiente edición. El fortalecimiento de los sistemas de salud mental perinatal es una importante área de trabajo relacionada, con los asociados.

El uso de la tecnología en la salud mental es otro tema importante para el trienio, tanto en este programa con jóvenes de ciudad³ como en el Foro Económico Mundial (WEF), así como a través de actividades de las Secciones Científicas de la WPA. Como Presidenta de la WPA, ostento la copresidencia del Consejo del Futuro Global sobre Tecnología para la Salud Mental del WEF, que se convocó en la Reunión Anual de los Consejos del Futuro Global en Dubai, en noviembre de 2019.

El desarrollo rápido de la tecnología cambiará las industrias, los gobiernos y las sociedades en el futuro. El mandato del Consejo es abordar el potencial y las dificultades de estos avances para la salud mental, concentrándose sobre todo en la prevención del suicidio juvenil. Su programa para 2020 sigue el informe de su predecesor en 2018-2019, que resaltó la necesidad de esbozar principios éticos en el uso de datos y tecnología para el diagnóstico temprano y la prevención de enfermedades mentales⁷. La WPA está posicionada para contribuir al

debate constructivo sobre estos temas con las Sociedades Miembro, los asesores de usuarios de servicios y cuidadores familiares, así como otros socios.

Está en marcha otra gama de programas y proyectos que contribuyen al progreso en el Plan de Acción, con el apoyo de funcionarios y participantes de la WPA. Estos incluyen nuestros programas de educación, publicaciones y científicos⁸⁻¹¹, y el programa de reuniones, con el Congreso Regional en San Petersburgo y el 20º Congreso Mundial de Psiquiatría en Bangkok. El trabajo activo de muchas de las Secciones Científicas, y los psiquiatras que inician su carrera profesional, son un tributo al poder de la acción colectiva¹²⁻¹⁴.

El trabajo colaborativo con la Organización Mundial de Médicos de Familia (WONCA) sobre competencias en salud mental para médicos de familia, y una encuesta sobre la demografía y la formación de psiquiatras en todo el mundo, se encuentran en marcha a través de las Sociedades Miembro y con el trabajo del Secretario de Educación R. Ng, la Secretaría de la WPA y los consultores de Trabajos Comunitarios de la WPA.

Mis colegas y yo desde el Comité Ejecutivo de la WPA, agradecemos las sugerencias y el compromiso de nuestras

Sociedades Miembro, mientras nos esforzamos en apoyar la psiquiatría y su impacto positivo en la salud mental a nivel mundial.

Helen Herrman

Presidenta de la WPA

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16:329-30.
2. Wallcraft J, Amering M, Friedin J et al. *World Psychiatry* 2011;10:229-36.
3. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
4. Herrman H, Kieling C, McGorry P et al. *Lancet* 2019;393:e42-3.
5. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
6. Sinha M. *World Psychiatry* 2018;17:237-8.
7. Doraiswamy PM, London E, Varnum P et al. *Empowering 8 billion minds: enabling better mental health for all via the ethical adoption of technologies*. Washington: National Academy of Medicine, 2019.
8. Ng RMK. *World Psychiatry* 2018;17:374-5.
9. Botbol M. *World Psychiatry* 2018;17:375-6.
10. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.
11. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2019;18:239.
12. Cohen MA, Makurumidze G, Pereira LF et al. *World Psychiatry* 2019;18:340-1.
13. Giordano GM, Borgwardt S. *World Psychiatry* 2019;18:241-2.
14. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. *World Psychiatry* 2019;18:243-4.

DOI:10.1002/wps.20750

(Herrman H. The practice of psychiatry in health care and sustainable development: progress on the WPA Action Plan 2017-2020. World Psychiatry 2020;19:256-257)

Iniciativas educativas de la WPA: ¿dónde estamos después de tres años?

En los últimos tres años, el objetivo del trabajo educativo de la WPA ha sido “promover la educación para todos, no importa quién sea, dónde se encuentre y cómo esté”. Los objetivos del trabajo educativo son los usuarios de los servicios y cuidadores, estudiantes de medicina, médicos de atención primaria, psiquiatras que inician su carrera profesional, y los experimentados, profesionales de la salud mental y Sociedades Miembros de la WPA¹.

La WPA ha establecido un grupo asesor de usuarios de servicios y cuidadores², una de cuyas funciones es proporcionar asesoramiento centrado en el usuario sobre el contenido educativo de los próximos congresos de la WPA y participar en varios grupos de trabajo con el objetivo de enriquecer los materiales educativos con las perspectivas de los usuarios del servicio. Trabajar con nuestros usuarios de servicios y cuidadores es extremadamente importante para mejorar la calidad del servicio y también para crear una voz unida para presionar a los gobiernos nacionales y a los accionistas para que inviertan en salud mental.

A fin de mejorar la educación psiquiátrica sobre la asistencia basada en la recuperación, la WPA está trabajando con varias instituciones con el fin de divulgar materiales educativos basados en la evidencia para diferentes partes interesadas en el cuidado de la salud mental^{3,4}. Dado el alcance de los problemas de salud mental y las limitaciones de recursos en la capacitación de psiquiatras en casi todas las partes del mundo, la WPA se enfoca estratégicamente en mejorar la educación psiquiátrica para estudiantes de medicina y médicos de atención primaria, ya que ambos desempeñan roles fundamentales para aumentar la accesibilidad y aceptabilidad de la asistencia en salud mental en la mayor parte del mundo.

La WPA colaboró con la Federación Internacional de Estudiantes de Medicina (IFMSA), realizando una encuesta global sobre las perspectivas de los estudiantes en torno a la calidad de la educación psiquiátrica de pregrado en sus respectivos países. La encuesta fue publicada en *World Psychiatry*⁵ y está disponible gratuitamente online para una amplia audiencia. Permite a la WPA iden-

tificar regiones con necesidades apremiantes de educación psiquiátrica de pregrado.

Como complemento de esta encuesta, se realizó otro esfuerzo global que reunió el conocimiento de más de 20 expertos en educación de todo el mundo para ilustrar el panorama actual de la educación psiquiátrica global. Esta sabiduría colectiva cristalizará en una publicación que estará disponible online de forma gratuita.

Basándose en los hallazgos de estas actividades académicas, la WPA está actualmente trabajando estrechamente con varias Sociedades Miembro como sitios piloto para realizar talleres para estudiantes de medicina a fin de mejorar su percepción de la salud mental pública y personal. Se llevará a cabo un estudio continuado para evaluar cómo estos talleres pueden tener un impacto en las actitudes de los estudiantes hacia la psiquiatría y su estigma hacia los problemas de salud mental.

Como se mencionó anteriormente, los médicos de atención primaria son socios importantes nuestros para la asistencia psiquiátrica y colaboran con responsabilidades

clave para prevenir y tratar los problemas de salud mental en muchas partes del mundo. La WPA está trabajando estrechamente con la Organización Mundial de Médicos de Familia (WONCA) para identificar posibles áreas de colaboración. Se realizó una encuesta global para comprender cómo veían los psiquiatras experimentados las competencias primarias en salud mental desarrolladas por la WONCA para los médicos de atención primaria de todo el mundo. Con base en los resultados de la encuesta, la WPA y la WONCA están planeando desarrollar iniciativas educativas en salud mental para estudiantes de medicina, facultades de medicina y médicos de atención primaria globalmente. Si bien reconoce las importantes funciones de los médicos de atención primaria y otros profesionales sanitarios en proporcionar asistencia de salud mental, la WPA es plenamente consciente de que los psiquiatras son proveedores clave de servicios de salud mental, capacitadores de otros profesionales, investigadores académicos en salud mental, así como líderes y defensores de la asistencia pública de salud mental.

Con el fin de establecer un estándar mínimo de capacitación global que cumpla con los requisitos de roles estratégicos anteriormente señalados, la WPA publicó un conjunto de recomendaciones clave sobre el programa psiquiátrico de estudios de posgrado. Actualmente, la Asociación está realizando una encuesta global sobre si los planes de estudio nacionales de capacitación ofrecidos por las Sociedades Miembro cumplen con estos estándares de recomendación. Además, la WPA está llevando a cabo una encuesta global sobre el panorama demográfico de los psiquiatras. Estos datos aportarán información a la Asociación sobre cómo asesorar a las Sociedades Miembro en materia de estrategia nacional para fortalecer la capacidad de salud mental. También están resaltando la escasez de capacitación y educación para muchos psiquiatras que inician su carrera profesional en diferentes partes del mundo. Por ello, los talleres pre-

vios al congreso enfocados en la adquisición de habilidades, ahora se ofrecen con regularidad de la mano de conferencias de congresos y simposios de la WPA proporcionando actualización de los conocimientos⁶.

Aunque las conferencias son ideales para el aprendizaje intensivo en un corto período de tiempo, muchos psiquiatras que inician su carrera, así como muchos ya capacitados, en regiones con recursos limitados, no pueden permitirse el tiempo y el dinero para asistir a estos eventos académicos. Reconociendo sus necesidades de aprendizaje, algunos de estos materiales educativos pronto estarán disponibles en el sitio web de la WPA⁷.

Además, la WPA actualmente está trabajando de manera activa con posibles organismos de financiación para apoyar y estudiar el impacto de los psiquiatras que inician su carrera, después de tomar un curso de diplomado de 1 año en psiquiatría internacional desarrollado en forma conjunta por la WPA y la Universidad de Melbourne.

Aparte de la adquisición de conocimiento y habilidades, la WPA también ha formado un grupo de trabajo internacional para desarrollar un nuevo programa de voluntariado a fin de alentar que, tanto los psiquiatras que inician su carrera como los experimentados, colaboren para proporcionar capacitación accesible a profesionales que trabajan en áreas desatendidas alrededor del mundo. Este programa también espera movilizar expertos nacionales de países con altos ingresos para abordar las necesidades de formación y educativas nacionales de las Sociedades Miembro de la WPA en regiones con poblaciones desatendidas. Ahora se está trabajando para definir los roles funcionales y legales relativos de los voluntarios, las Sociedades Miembro voluntarias, las Sociedades anfitrionas y la WPA en el programa.

Si bien estos esfuerzos pueden sonar prometedores y significativos, no serán beneficiosos para nuestros interesados si no son fáciles de usar, aceptables y accesibles para ellos. Para permitir que los estudiantes de

diferentes países, sobre todo los de poblaciones desatendidas, reciban educación de alta calidad, es importante contar con una plataforma fácil de utilizar y estable, *online*, que apoye estas actividades educativas.

La WPA actualmente está buscando becas educativas de potenciales donantes para establecer un nuevo sistema de gestión del aprendizaje. Con dicha plataforma *online* activa, podrían estar fácilmente disponibles diapositivas de powerpoint con sonido, webinars y transmisiones de video en vivo⁸. La formación y la supervisión en tiempo real en forma de aulas virtuales y foros de chat, se pueden configurar para conectar entrenadores y estudiantes que viven en rincones lejanos del mundo.

Con el propósito de lograr nuestra misión de proporcionar educación independientemente de la ubicación, las experiencias de capacitación y los antecedentes profesionales, la WPA necesita el apoyo de todas las Sociedades Miembro para responder a encuestas globales, nominar a colegas en diferentes grupos de trabajo, participar en diferentes iniciativas educativas, y también para que den retroalimentación sobre la experiencia de participar en el desarrollo y el uso de estos recursos educativos.

Aunemos esfuerzos para hacer de la WPA una organización global de aprendizaje, para equipar nuestros grupos de interés con las actitudes, habilidades y conocimientos adecuados para mejorar la salud mental global.

Roger M.K. Ng

Secretario de Educación de la WPA

1. Ng RMK. *World Psychiatry* 2018;17:374-5.
2. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
3. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
4. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:368-9.
5. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. *World Psychiatry* 2019;18:243-4.
6. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.
7. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2018;17:238-9.
8. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2019;18:239.

DOI:10.1002/wps.20751

(Ng RMK. *WPA educational initiatives: where are we after three years? World Psychiatry* 2020;19:257-258)

Economía de la salud mental: vinculando investigación, práctica y política

La Sección sobre Economía de la Salud Mental de la WPA se centra en factores económicos en torno a la dotación, organización y uso de servicios para trastornos mentales y adictivos en países de todo el mundo.

La Sección fue fundada en 1998 y la WPA aprobó su estado permanente en 1999.

Para entonces, un grupo de economistas sanitarios había establecido el campo de economía en salud mental, con sustanciales conocimientos de investigación sobre práctica psiquiátrica y política de salud mental.

Dos objetivos principales de la Sección son alentar la investigación interdis-

ciplinar entre psiquiatras, economistas de la salud y otros profesionales de la salud mental, y facilitar la comunicación entre los que financian, organizan, proporcionan y utilizan servicios de salud mental.

Durante las últimas tres décadas, los profesionales clínicos han considerado

cada vez más necesario familiarizarse con los marcos conceptuales de economía de la salud y su investigación aplicada. Esto se consideró necesario debido a que el análisis económico es una parte importante de cómo los responsables de formular políticas y los pagadores evalúan las recomendaciones de los médicos con respecto a la necesidad de más servicios o para financiar investigaciones para desarrollar nuevos tratamientos. Por ejemplo, en muchos países, el sistema sanitario gubernamental o la mutua aseguradora decide si paga determinados tratamientos farmacológicos o psicosociales basándose en parte en evaluaciones económicas de enfoques terapéuticos alternativos como el análisis de coste-efectividad.

Con los años, diversas cuestiones adicionales han sido abordadas por la revista oficial de la Sección, *The Journal of Mental Health Policy and Economics* (www.icmpe.org); por sus *Workshops* bienales internacionales, y por sus Simposios organizados para las Reuniones de la WPA.

El primer tema de investigación en economía de salud mental ha sido documentar la carga económica de los trastornos mentales. Con el tiempo, el Estudio de la Carga Global de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha perfeccionado la metodología, y ha identificado los trastornos mentales como un factor importante que contribuye a la carga global de las enfermedades¹. También se ha puntualizado, que en el caso de la esquizofrenia, una gran proporción del coste social se debe a la pérdida de productividad del trabajador².

Otra actividad ha sido la evaluación de coste-efectividad de diferentes enfoques terapéuticos. Por ejemplo, algunos análisis económicos concluyeron que los antipsicóticos atípicos proporcionaban escasos o nulos beneficios adicionales para la salud, pese a su sustancial coste adicional³. Este estudio ha implicado adaptar mediciones y estadísticas a algunas características específicas de los datos del sistema de salud mental.

Otro enfoque de la investigación ha sido la falta de paridad en la forma en cómo los sistemas sanitarios financian la salud mental en comparación con otras enfermedades. En Estados Unidos, la paridad se refiere a las tentativas para igualar la cobertura de seguros de trastornos mentales a la cobertura de otros cuidados, y en muchos trabajos se han analizado estos intentos⁴. Estos estudios proporcionaron evidencia a los responsables políticos para apoyar la viabilidad económica de la Ley de Paridad de la Salud Mental y Equidad de la Adicción (2008). En otros lugares, también se han documentado des-

igualdades más amplias en la asignación de recursos y resultados clínicos relacionados⁵.

Asimismo, se ha investigado el papel de los incentivos económicos para influir en la toma de decisiones relacionada con el tratamiento psiquiátrico. Algunos ejemplos son los incentivos en torno a cómo se paga a los proveedores y lo que los consumidores esperan pagar⁶. En la actualidad, en el área de pagos a proveedores, los investigadores, entre otros, están diseñando estrategias de pago que recompensan el valor, no solo el volumen de servicios hospitalarios y ambulatorios, y están desarrollando medidas de desempeño apropiadas para el tratamiento de la salud mental. Por ejemplo, el trabajo de investigación que ganó el Premio Willard Manning de 2019 presentado por la revista de la Sección se enfocó en los costes y desempeño de los proveedores de salud mental⁷.

Más recientemente, varios estudios están considerando los factores que determinan la salud mental de los individuos. Algunos proyectos analizan cómo el uso del tratamiento psiquiátrico se ve afectado por las políticas del gobierno o de las mutuas aseguradoras⁸. En términos más generales, los investigadores están estudiando cómo la salud mental de las personas está influida por varios factores sociales determinantes, entre ellos, las condiciones macroeconómicas⁹.

Desde 1999, la Sección de Economía de la Salud Mental de la WPA ha organizado Simposios en los Congresos Mundiales de Psiquiatría y Reuniones Internacionales de la WPA. Los temas de estas sesiones se han concentrado en políticas y prácticas importantes, como las consecuencias económicas de la desinstitutionalización (Yokohama, 2002); el coste-efectividad de las intervenciones contra la depresión en los países en vías de desarrollo (Cairo, 2005); el argumento económico para las estrategias de prevención en salud mental (Praga, 2008); el impacto de las reformas nacionales de salud en adultos con trastornos mentales (Buenos Aires, 2011); los factores predictores de elección del tratamiento clínico (Madrid, 2014); la elección del tratamiento en la depresión del adolescente (Berlín, 2017); y el pago a hospitales y los reingresos psiquiátricos en pacientes hospitalizados (Lisboa, 2019).

La Sección también lleva a cabo Talleres bienales sobre Costes y Evaluación en Psiquiatría. El siguiente Taller está programado para la primavera de 2021 en Venecia, Italia. El tema es los Servicios de Salud Mental, Economía y Política de Investigación. Los resúmenes de los trabajos presentados en los Talleres se difunden a través de suple-

mentos de *The Journal of Mental Health Policy and Economics*. Esta es una revista trimestral indexada con revisión externa por expertos. Publica estudios de investigación aplicada que utilizan metodologías avanzadas de análisis económico y de políticas.

El liderazgo internacional interdisciplinario actual de la Sección se basa en los logros anteriores en el establecimiento de la capacidad de investigación y redes profesionales y sociales regionales. La Sección alienta la investigación sobre disparidades en la financiación de la asistencia psiquiátrica y médica, la carga económica de los trastornos mentales sobre los sectores no médicos de la sociedad (incluyendo ámbito laboral, educación, familia) y el papel potencial de los registros de salud digital y registros médicos electrónicos para reducir las discrepancias en salud mental global.

La Sección se esfuerza en conseguir la excelencia en investigación y educación en economía de la salud mental para promover la misión y cumplir los objetivos de la WPA.

Dominic Hodgkin¹, Massimo Moscarelli², Agnes Rupp³, Samuel H. Zuvekas⁴

¹Institute for Behavioral Health, Brandeis University, Waltham, MA, USA; ²International Center of Mental Health Policy and Economics (ICMPE), Milan, Italy; ³Division of Services and Intervention Research, National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda, MD, USA; ⁴Center for Financing, Access and Cost Trends, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, USA

Los autores agradecen los útiles comentarios de Morgan Shields. Los puntos de vista expresados en este artículo son de los autores, y no se pretende ni se debe inferir ninguna aprobación oficial por parte de NIMH/NIH, la US Agency for Health-Care Research and Quality, ni el US Department of Health and Human Services.

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. *Lancet* 2013;382:1575-86.
2. Ekman M, Granstrom O, Omerov S et al. *J Ment Health Policy Econ* 2013;16:13-25.
3. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J. *Am J Psychiatry* 2006;163:2080-9.
4. Gertner AK, Rotter J, Cruden G. *J Ment Health Policy Econ* 2018;21:91-103.
5. Yehia F, Nahas Z, Saleh S. *J Ment Health Policy Econ* 2014;17:131-41.
6. Frank RG, McGuire TG. In: Culyer A, Newhouse JP (eds). *Handbook of health economics*. Amsterdam: Elsevier, 2000.
7. Moran V, Jacobs R. *J Ment Health Policy Econ* 2017;20:83-94.
8. Högelund J, Holm A, Falgaard Eplöv L. *J Ment Health Policy Econ* 2012;15:157-70.
9. Bruguera P, Reynolds J, Gilvarty E et al. *J Ment Health Policy Econ* 2018;21:11-6.

DOI:10.1002/wps.20753

(Hodgkin D, Moscarelli M, Rupp A, Zuvekas SH. *Mental health economics: bridging research, practice and policy*. *World Psychiatry* 2020;19:258-259)

Trastorno del desarrollo intelectual y trastorno del espectro autista en la corriente principal del próximo trienio de la WPA

Tanto el trastorno del desarrollo intelectual (TDI) como el trastorno del espectro autista (TEA) están incluidos en la sección de trastornos del neurodesarrollo de la CIE-11 y del DSM-5. Representan grupos meta-sindrómicos que incluyen muchos trastornos clínicos diferentes caracterizados por deterioro cognitivo y relacional. El patrón sindrómico guía implica deterioro cognitivo desadaptativo en el TDI y limitación y restricción graves de las interacciones interpersonales complejas en el TEA¹. Los dos trastornos a menudo coexisten, y su diferenciación puede ser difícil, sobre todo en el contexto de la gravedad creciente del deterioro cognitivo. Aproximadamente el 30%-40% de las personas con TDI tienen manifestaciones dominantes de TEA y alrededor del 80% de las personas con TEA tienen un funcionamiento intelectual inferior al de la población general^{2,3}.

Tanto el TDI como el TEA están asociados con una amplia vulnerabilidad a problemas de salud concomitantes, sobre todo trastornos psiquiátricos, con una prevalencia que es cinco o más veces superior a la de la población general⁴. La identificación de trastornos psiquiátricos concomitantes en personas con TDI y TEA requiere conocimiento y experiencia específicos. La sintomatología puede de hecho ser mixta, intermitente, atípica, enmascarada y oscilar de mal definida a extremadamente rígida. Incluso elementos clave de algunos síndromes, como delirios, alucinaciones o pensamientos suicidas, suelen ser muy difíciles de reconocer, especialmente en personas con habilidades de comunicación verbal escasas o nulas, que solo pueden expresarse a través de cambios en el comportamiento⁵.

TDI y TEA suponen una carga enorme para familias y cuidadores, requieren alta prestación de servicios y comportan elevados costos sanitarios y sociales⁶.

Pese a la evidencia anterior, TDI y TEA a menudo se han pasado por alto como problemas de salud mental por la mayoría de organizaciones nacionales e internacionales en todo el mundo. Incluso en aquellos países que cuentan con programas asistenciales específicos, generalmente se informan brechas significativas entre percepción, planificación y prestación de servicios, especialmente para personas con mayor

gravedad de la discapacidad en la comunicación, habilidades conceptuales y adaptativas. También por lo general se carece de formación específica para psiquiatras y otros profesionales de la salud mental, en todos los niveles del sistema de formación clínica, incluyendo formación pregrado, de grado y posgrado, así como en formación profesional continuada.

Alrededor de la mitad de personas con TDI y TEA con bajo rendimiento reciben medicación psicotrópica, y en un tercio de los casos se prescriben fármacos para controlar conductas problemáticas como la agresividad o la autolesión, en ausencia de trastorno psiquiátrico diagnosticado⁷.

Estas vulnerabilidades y la escasez de servicios para abordarlas parecen extenderse a personas con funcionamiento intelectual borderline (FIB) que presentan un CI por debajo del promedio (entre 1 y 2 desviaciones estándar), pero que no es suficiente para quedar incluidos dentro del límite superior del TDI. De acuerdo con los resultados de la investigación, por lo menos una octava parte de la población mundial tiene FIB y muestra, en comparación con las personas con mayor CI, mayor marginación social, tasas más altas de trastornos psiquiátricos y consumo de sustancias, y utilización más frecuente de tratamientos psicofarmacológicos y de los servicios sanitarios, incluidos los de urgencias^{8,9}.

Para abordar los problemas mencionados anteriormente, crear conciencia y proporcionar algunas soluciones iniciales, la WPA acaba de lanzar un programa específico dentro de su Plan de Acción propuesto para 2021-2024. Durante el 19º Congreso Mundial de Psiquiatría, que tuvo lugar en Lisboa en agosto de 2019, se establecieron dos grupos de trabajo interrelacionados sobre TDI y TEA, compuesto por expertos que han contribuido durante mucho tiempo a las actividades de la WPA en este campo.

En el próximo trienio, estos grupos elaborarán una serie de documentos colaborativos sobre políticas, servicios, formación y capacitación. En estos documentos, el diagnóstico de trastornos psiquiátricos concomitantes y el tratamiento relevante y las mediciones de resultados, ocuparán un lugar central.

El Plan de Acción de la WPA 2021-2024 tiene como objetivo abordar las necesidades de salud mental de personas con TDI y TEA, desarrollar estrategias para la colaboración entre psiquiatras y otros profesionales de la salud, y promover asociaciones para trabajar colaborando conjuntamente a fin de fortalecer las capacidades entre estudiantes de medicina, psiquiatras jóvenes y colegas profesionales.

El objetivo general es fortalecer la atención a las personas con TDI y TEA en todo el mundo y cumplir con su derecho a la asistencia psiquiátrica, de acuerdo con la Convención sobre los Derechos de Personas con Discapacidad de las Naciones Unidas.

Marco O. Bertelli^{1,2}, Luis Salvador-Carulla^{1,3}, Kerim M. Munir^{1,4}, Maria Luisa Scattoni⁵, Muhammad Waqar Azeem⁶, Afzal Javed⁷

¹WPA Section on Psychiatry of Intellectual Disability; ²CREA (Research and Clinical Centre), San Sebastian Foundation, Florence, Italy; ³Centre for Mental Health Research, College of Health and Medicine, Australian National University, Acton, Australia; ⁴Developmental Medicine Centre, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA; ⁵Autism National Observatory, Italian National Institute of Health, Rome, Italy; ⁶Sidra Medicine and Weill Cornell Medicine, Doha, Qatar; ⁷Pakistan Psychiatric Research Centre, Lahore, Pakistan

1. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
2. Matson JL, Shoemaker M. *Res Dev Disabil* 2009;30:1107-14.
3. Christensen DL, Maenner MJ, Bilder D et al. *MMWR Surveill Summ* 2019;68:1-19.
4. Cooper SA, Smiley E, Morrison J et al. *Br J Psychiatry* 2007;190:27-35.
5. Bertelli M, Scuticchio D, Ferrandi A et al. *Res Dev Disabil* 2012;33:382-90.
6. Rogge N, Janssen J. *J Autism Development Disord* 2019;49:2873-900.
7. Deb S, Kwok H, Bertelli M et al. *World Psychiatry* 2009;8:181-6.
8. Hassiotis A, Strydom A, Hall I et al. *J Intellect Disabil Res* 2008;52:95-106.
9. Wieland J, Kapitein-de Haan S, Zitman FG. *Can J Psychiatry* 2014;59:213-9.

DOI:10.1002/wps.20727

(Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Munir KM, Scattoni ML, Waqar Azeem M, Javed A. Intellectual developmental disorder and autism spectrum disorder in the WPA next triennium mainstream. World Psychiatry 2020;19:260)

La relevancia de la pandemia del COVID-19 para la psiquiatría

La actual pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) tiene varios aspectos de interés y relevancia para la psiquiatría.

En primer lugar, debe destacarse que una pandemia de tan grandes proporciones, fue en gran medida inesperada en los países occidentales, donde las personas por lo general consideran que los sistemas de salud modernos, los medicamentos disponibles y los estilos de vida saludables deberían permitirles hacer frente a cualquier tipo de agentes agresivos. Este evento minó la sensación de seguridad de nuestras sociedades, donde el progreso suele considerarse inexorable, la vida cada vez mejor y más prolongada, las epidemias solo son un recuerdo caduco de siglos pasados, y la muerte se elimina y generalmente se considera un evento privado. La pandemia está promoviendo una creciente conciencia de vulnerabilidad intrínseca.

De hecho, la progresión de la pandemia se ha visto facilitada por una de las características más sobresalientes de nuestras sociedades: las interconexiones entre países y la facilidad para viajar con presupuestos asequibles. Eso significa que no hay barreras que no se puedan superar o traspasar, y que es imposible el aislamiento total. Irónicamente, el aislamiento se ha convertido en la estrategia más eficaz para ralentizar el avance de la pandemia, como lo ha demostrado la experiencia de China.

Ahora, las personas tienen que enfrentarse bruscamente a cambios significativos en su vida cotidiana, en los modelos de trabajo y conductas sociales. No resulta sorprendente que varios individuos muestren respuestas agudas de lucha o huida, como mayores niveles de ansiedad, ataques de pánico, miedos irracionales que llegan a convicciones paranoides y otros comportamientos relacionados, o una tranquila resignación¹. Asaltar los supermercados para comprar enormes cantidades de alimentos para almacenar, como durante los periodos de guerra, así como las reacciones viscerales hacia grupos específicos de personas o individuos con síntomas de resfriado o tos, se han vuelto comunes durante estos meses.

Por lo menos al principio de la pandemia, estas reacciones se han visto alimentadas por la ambigüedad de políticos,

que por una parte trataron de tranquilizar a sus comunidades, mientras que por otra organizaron medidas correctivas demasiado débiles o demasiado estrictas para limitar el avance de la infección, que fueron a veces inapropiadas y tuvieron que rectificarse. Incluso peor, en algunos países como Italia, políticos de diferentes partidos expresaron fuertes opiniones personales, a veces sin fundamento científico, o “utilizaron” la pandemia para criticar al gobierno y/o aumentar su consenso. Además, la información proporcionada por los medios ha sido en varios casos catastrófica y sensacionalista, en lugar de prudente y veraz, y generalmente demasiado insistente (hablando diariamente sobre el tema un excesivo número de horas en programas de TV y en páginas de periódicos).

Todos estos factores han convergido para aumentar la sensación de incertidumbre e impotencia de las personas, así como la desconfianza hacia la información oficial, mientras se alimenta la convicción de que nadie puede hacer algo realmente eficaz para detener la pandemia.

Los psiquiatras, en esta emergencia, pueden potencialmente desempeñar papeles clave. En primer lugar, pueden apoyar a los médicos de primera línea, enfermeras y a todo el personal involucrado, gestionando sus miedos y los de las personas afectadas. Estos profesionales, con demasiada frecuencia, están abrumados por la sobrecarga de trabajo de estos meses, con el riesgo creciente de síndrome de agotamiento profesional (burnout), y están expuestos a la amenaza constante de infectarse ellos mismos (más de 30.000 médicos se han infectado en China y más de 30 fallecieron). Además, en algunos países, debido a la escasez de equipos apropiados, los médicos de primera línea se enfrentan cada vez más al dilema ético de seleccionar a los pacientes afectados que pueden ser tratados de manera óptima, una situación que siempre es una tragedia personal².

En segundo lugar, los psiquiatras tendrán que estar preparados para hacer frente no solo a las reacciones agudas a la pandemia, que generalmente son autolimitadas, sino también a sus consecuencias a largo plazo. Esperamos una epidemia de trastorno de estrés postraumático y síndromes depresivos, debido a la convergencia de diversos

factores, como la experiencia de infectarse o ser testigo de la infección y tal vez la muerte de seres queridos, los cambios drásticos de los estilos de vida, la cuarentena y la profunda recesión económica que muchos países van a tener que afrontar^{3,4}.

Además, todos somos muy conscientes de que todos estos factores pueden tener un impacto más significativo en los sujetos más vulnerables de nuestras sociedades, entre los que se incluyen obviamente las personas con trastornos mentales. Ya estamos presenciando y debemos estar preparados para ver cada vez más la incorporación de temas relacionados con la infección en los temores y delirios de muchos de nuestros pacientes.

Solo una correcta información científica junto con la gestión de la emergencia por parte de una gama de especialistas, incluidos psiquiatras, en conexión con organismos gubernamentales (o, mejor aún, supranacionales)⁵, puede considerarse una estrategia apropiada para permitir a las personas hacer frente a miedos que no están infundados, pero que pueden ser excesivos e irracionales⁶. Si el miedo y la ansiedad son reacciones biológicamente enraizadas que han promovido la supervivencia y la evolución humana, cuando están dentro de los límites fisiológicos, si cruzan un determinado límite pueden convertirse en un poderoso obstáculo para la salud mental personal y pública.

Donatella Marazziti¹, Stephen M. Stahl²

¹Section of Psychiatry, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ²Neuroscience Education Institute, University of California San Diego, San Diego, CA, USA

1. Deng SQ, Peng HJ. *J Clin Med* 2020;9(2).
2. Iserson KV, Heine CE, Larkin GL et al. *Ann Emerg Med* 2008;51:345-53.
3. Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. *Lancet* 2020;395:912-20.
4. Xiang UT, Yang Y, Li W et al. *Lancet* 2020; 7:228-9.
5. World Psychiatric Association. COVID-19: mental health resources. www.wpanet.org.
6. Srivatsa S, Stewart KA. *AMA J Ethics* 2020;22:E10-5.

DOI:10.1002/wps.20764

(Marazziti D, Stahl SM. *The relevance of COVID-19 pandemic to psychiatry. World Psychiatry* 2020;19:261)

Centenario de Pierre Pichot

Pierre Pichot fue el quinto presidente de la WPA. Fue elegido durante el Congreso Mundial de Psiquiatría que tuvo lugar en Honolulu en 1977. Por haber sido uno de sus estudiantes más cercanos, tuve el privilegio de pasar tiempo exclusivo con él recientemente en su 100º cumpleaños, con su hija, C. Simon-Pichot. Los recuerdos volvieron fácilmente a mi mente durante cerca de una hora.

Pichot fue el primer interno de la Universidad en unirse en 1944 al equipo de J. Delay, que se convertiría en el primer presidente de la WPA (de 1950 a 1961). Se había formado en matemáticas y psicología y al principio quería ser neurólogo. Delay le pidió que se encargara de pacientes con parálisis general en el Hospital Bicêtre y, posteriormente, de niños con epilepsia en la Fundación Vallée en Gentilly, al sur de París. Después de esto, se incorporó con Delay en el Hospital Sainte Anne en París.

Pichot permaneció en el equipo de Delay hasta su jubilación anticipada en 1970 y lo sustituyó como Presidente de la Clínica de Enfermedades Mentales y del Encéfalo en el Hospital Sainte Anne. Al mismo tiempo, se creó otra cátedra para P. Deniker, que había descubierto con Delay las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina.

En 1948, Pichot fue nombrado primer asistente de H. Ey, Secretario General del Primer Congreso Mundial de Psiquiatría (denominado “Congreso Internacional de Psiquiatría”) que tuvo lugar en París en 1950. Desempeñó un papel crucial en la organización de ese congreso, y pasó numerosos días y noches escribiendo cartas en varios idiomas que dominaba (inglés, alemán, español, entre otros). En 1960, dirigió el equipo de colaboradores y amigos que ofrecieron la espada de académico a Delay cuando fue elegido Miembro de la Academia Francesa. Durante la ceremonia, Delay se dirigió a Pichot con las siguientes palabras: “He podido medir, –aunque no es prudente utilizar este término ante un especialista riguroso de la psicometría– la rectitud de su carácter y la certeza de su criterio”.

Por cierto, Pichot fue también profesor en el Instituto de Psicología de la Universidad René Descartes en París. Publicó con Delay, que también se había capacitado en psicología durante los primeros años de su carrera profesional, un libro titulado *Abrégé de Psychologie*¹ (Compendio de Psicología). En el campo de la psicopatología cuantitativa y la psicometría, editó el volumen *Les Tests Mentaux*² (Pruebas Mentales) y fue coautor del libro *Méthodes Psychométriques en Clinique-Tests Mentaux et Interprétation*³ (Métodos Psicométricos Clínicos-Pruebas Mentales y su Interpretación).

Pichot introdujo, tradujo y validó la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica en francés. También introdujo y promovió, a principios de la década de 1970, la terapia conductual, que más tarde se convirtió en terapia cognitivo conductual. Sin embargo, mantuvo a varios psicoanalistas en su equipo.

Cuando se convirtió en presidente de la WPA en 1977, con P. Berner de Viena como Secretario General, tuvieron que lidiar con una crisis muy importante: el abuso político de la psiquiatría en varios países del mundo (Sudáfrica, Cuba, y en especial la Unión Soviética). La guerra fría que ensombreció la atmósfera política en todo el mundo en esa época encontró un fuerte campo de batalla en la psiquiatría. Esta crisis condujo a la retirada de la Asociación de Psiquiatras y Narcólogos de la Unión Soviética de la WPA durante el Congreso Mundial de Psiquiatría de Atenas en 1989, y al viaje de la Comisión de la WPA a la Unión Soviética en 1991 para evaluar la situación sobre este tema, de la cual fui miembro.

Después de haber dejado la presidencia de la WPA al final del Congreso Mundial en Viena, Pichot fue decisivo para la creación de la Asociación Europea de Psiquiatría, con algunos colegas franceses y alemanes. También escribió un libro importante sobre la historia de la psiquiatría, *Un Siècle de Psychiatrie*⁴ (Un siglo de psiquiatría), que describe en detalle la psiquiatría clásica durante los siglos XIX y XX. Entre sus contribuciones más recientes están los trabajos sobre los orígenes del concepto de trastorno

bipolar⁵ y sobre la recepción del DSM-III desde una perspectiva europea⁶.

El hecho de que fuera uno de los organizadores del primer Congreso Mundial de Psiquiatría, que fuera políglota, sus intereses fuera de la psiquiatría y la neurología, incluida la historia, le ayudaron a tender puentes entre la psiquiatría francesa y el resto del mundo, dándola a conocer en otros lugares, y del mundo hacia la psiquiatría francesa, proyectándola a nivel internacional. Por ejemplo, organizó en París una reunión entre la *Société Médico-Psychologique* y la *American Psychiatric Association*, las dos asociaciones psiquiátricas más antiguas del mundo, sobre el proyecto DSM-III dos años antes de que se publicara. Este y otros emprendimientos en su vida profesional provenían de una sólida visión sobre el futuro de la psiquiatría y sobre el papel que debe desempeñar la WPA.

P. Pichot tiene numerosos discípulos en todo el mundo, especialmente en Japón, donde recibió a principios de la década de 1990 una medalla del Emperador en reconocimiento a su apoyo a la psiquiatría japonesa.

El profesor Pichot fue mi maestro desde 1973, cuando me dio la bienvenida en su departamento. Estoy orgulloso de ser uno de sus alumnos. Nunca hablé con él sin aprender algo de él. Un verdadero mentor que honra la psiquiatría francesa, la europea y la mundial.

Driss Moussaoui

International Federation for Psychotherapy, Casablanca, Morocco

1. Delay J, Pichot P. *Abrégé de psychologie*. Paris: Masson, 1975.
2. Pichot P. *Les tests mentaux*. Paris: Presses Universitaires de France, 1967.
3. Delay J, Pichot P, Perse J. *Méthodes psychométriques en clinique – Tests mentaux et interprétation*. Paris: Masson, 1966.
4. Pichot P. *Un siècle de psychiatrie*. Paris: Empêcheurs de Penser Rond, 1996.
5. Pichot P. *J Affect Disord* 2006;96:145-8.
6. Pichot P. *Am J Psychiatry* 1997;154(Suppl. 6): 47-54.

DOI:10.1002/wps.20752

(Moussaoui D. *Pierre Pichot's 100th birthday. World Psychiatry* 2020;19:262)

Sesiones de la CIE-11 en el 19° Congreso Mundial de Psiquiatría

En el 19° Congreso Mundial de Psiquiatría, celebrado en Lisboa, Portugal, del 21 al 24 de agosto de 2019, se dedicó una sesión plenaria, un curso educativo y varias presentaciones individuales a las Descripciones Clínicas y Guías Diagnósticas desarrolladas por el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el capítulo sobre Trastornos Mentales, del Comportamiento y del Neurodesarrollo de la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (CIE-11).

La CIE-11 ha sido adoptada de manera unánime por la 72ª Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra el 25 de mayo de 2019, aunque la presentación de estadísticas de salud basadas en la nueva clasificación apenas comenzará el 1 de enero de 2022. Hasta esa fecha, los Estados Miembros de la OMS seguirán utilizando la CIE-10 para sus informes de datos¹.

La clasificación de trastornos mentales de la CIE-11 incluye los siguientes grupos: trastornos del neurodesarrollo, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, trastornos del estado de ánimo, trastornos relacionados con la ansiedad y el miedo, trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados, trastornos específicamente asociados con el estrés, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria, trastornos de eliminación, trastornos de distrés corporal y experiencia corporal, trastornos de control de los impulsos, conductas disruptivas y trastornos sociales, trastornos de la personalidad, trastornos parafílicos, trastornos facticios, trastornos neurocognitivos y síndromes de trastornos mentales y conductuales debidos a trastornos o enfermedades no clasificadas como trastornos mentales y de la conducta².

Las Descripciones Clínicas y Guías Diagnósticas para la clasificación de trastornos mentales de la CIE-11 se han evaluado a través de estudios de campo basados en internet y estudios de campo basados en el ámbito clínico.

Los estudios de campo basados en internet, implementados a través de la Red de Práctica Clínica Global, que integra alrededor de 15.000 médicos de 155

países, informaron que el acuerdo diagnóstico sobre varios grupos de trastornos (por ejemplo, trastornos específicamente asociados al estrés, y trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria) fue considerablemente mayor para la CIE-11 que para las categorías correspondientes de la CIE-10³.

Los estudios de campo basados en la clínica, realizados en entornos clínicos, mostraron que la fiabilidad interevaluador para los principales grupos de trastornos mentales fluctuó de moderada a casi perfecta (0,45 a 0,88), y en general fue superior a la obtenida para la CIE-10⁴. Con respecto a la utilidad clínica, las guías diagnósticas fueron percibidas como fáciles de utilizar, correspondiendo con precisión a las presentaciones de los pacientes, claras y comprensibles, proporcionaban un nivel de detalle adecuado, tomaban aproximadamente el mismo tiempo, o menos, que la práctica habitual de los médicos y proporcionaban una guía útil sobre la diferenciación del trastorno respecto a la normalidad y otros trastornos⁵⁻⁷.

En el Congreso Mundial, la sesión plenaria se ocupó principalmente de la implementación del nuevo sistema de clasificación, que implicará la interacción de la clasificación con leyes, políticas, sistemas sanitarios e infraestructura de información de cada país. G. Reed, el coordinador del proceso de desarrollo del nuevo sistema y K.M. Pike, de la Universidad de Columbia, Nueva York, ilustraron las múltiples modalidades desarrolladas para capacitar a una amplia gama de profesionales de la salud internacionales. D. Kestel, Director del Departamento de Salud Mental y Uso de Sustancias de la OMS, describió cómo la nueva clasificación se ajusta a los planes y prioridades más importantes para el Departamento en el futuro. M.E. Medina-Mora, O. Gureje, J. Huang, D.J. Stein, M. Pinto da Costa y N. Sartorius describieron diversos aspectos del progreso de implementación y proporcionaron recomendaciones sobre lo que la OMS debería hacer a fin de garantizar que la CIE-11 alcance su potencial en todo el mundo. M. Maj, que presidió la sesión con G. Reed, resumió algunas lecciones que debían aprenderse del proceso

de implementación de los sistemas de clasificación previamente desarrollados.

El curso educativo del Congreso proporcionó capacitación sobre el uso de las Descripciones Clínicas y Guías Diagnósticas para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, trastornos del estado de ánimo y trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados. El curso se basó en el empleo de viñetas clínicas que describían casos reales, seguido de una discusión sobre dilemas diagnósticos, que incluyó algunas diferencias cruciales entre la CIE-11 y el DSM-5^{8,9}, así como el enfoque dimensional recientemente defendido por varios expertos¹⁰⁻¹² y parcialmente implementado en la CIE-11.

En general, las sesiones resaltaron la estrecha colaboración entre la OMS y la WPA en todas las etapas del desarrollo y pruebas del capítulo sobre trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo de la CIE-11, así como la asociación a largo plazo que se establecerá a partir de ahora entre las dos organizaciones para la difusión e implementación del sistema diagnóstico.

Francesco Perris

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, University of Campania L. Vanvitelli, Naples, Italy

1. Poci B. *World Psychiatry* 2019;18:371-2.
2. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
3. De Rosa C. *World Psychiatry* 2018;17:119-20.
4. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
5. Reed GM, Keeley JW, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:306-15.
6. First MB, Rebello TJ, Keeley JW et al. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
7. Giallonardo V. *World Psychiatry* 2019;18:115-6.
8. Hoffman YSG, Grossman ES, Shrira A et al. *World Psychiatry* 2018;17:112-3.
9. Lichtenthal WG, Maciejewski P, Demirjian CC et al. *World Psychiatry* 2018;17:364-5.
10. McGorry PD, Hartman JA, Spooner R et al. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
11. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
12. Kotov R, Krueger RF, Watson D. *World Psychiatry* 2018;17:24-5.

DOI:10.1002/wps.20754

(Perris F. ICD-11 sessions at the 19th World Congress of Psychiatry. *World Psychiatry* 2020;19:263)

Corrección

Se nos ha indicado que en los Agradecimientos del artículo “Intervención precoz en psicosis en países con bajos y medianos ingresos: una iniciativa de la WPA”, de Singh et al, publicado en la edición de febrero de 2020 de la revista, faltaba el nombre de uno de los miembros del Panel Internacional de Asesores, D. Das, mientras que el de otro miembro estaba mal escrito (debería ser J. Walters en vez de J. Walter).

