World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 24, Número 3 *2026*

EDITORIALES

Cómo se refuerzan sutilmente entre sí las preocupaciones sobre la denominación y el concepto diagnóstico de "esquizofrenia", y qué se podría hacer al respecto 345
M. Maj

La corteza frontal en los trastornos mentales 346
T.W. Robbins

Optimizar el desarrollo del cerebro adolescente 347
J.N. Giedd

ARTÍCULOS ESPECIALES

Un enfoque etiológico de la psicosis: beneficios potenciales para el tratamiento, la investigación y la prevención 350
R.M. Murray, D. Oliver, A. Dima et al

La experiencia vivida de personas trans: una revisión ascendente coescrita con expertos por experiencia y académicos 359
P. Fusar-Poli, A. Estradé, R. Rosfort et al

PERSPECTIVAS

Una hoja de ruta estratégica para el Manual Diagnóstico y Científico de los Trastornos Mentales (DSM) 382
M.A. Oquendo, J.E. Alpert, L. Yousif et al

Integración de los determinantes sociales de la salud en las clasificaciones diagnósticas 383
G.M. Reed, M. Wijenaike-Bogle

Ansiedad climática: definición y respuesta a un desafío emergente para la salud mental 385
S. Clayton

Realidades emergentes de la inteligencia artificial y la salud mental 386
N.J. Haber

FORUM - *INVESTIGACIÓN SOBRE BIG DATA EN PSIQUIATRÍA: AVANCES, RETOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO*

Big data y psiquiatría: avances, limitaciones y perspectivas de futuro 388
D.J. Stein, R.C. Kessler, J. Torous et al

COMENTARIOS

La promesa de los big data: no me encasillen 414
D. Vigo

Investigación con big data: la importancia del proceso de generación de datos y la experiencia en el dominio 415
J.W. Smoller

De la emulación a la implementación: próximos pasos para la investigación con big data en psiquiatría 417
M.B. Stein, M.P. Paulus

Próxima generación de big data en psiquiatría: más teoría, más datos intrapersonales y mejor integración de la inteligencia artificial 418
M.K. Nock

Reflexionando sobre los biomarcadores en psiquiatría: de la incertidumbre etiológica a la predicción factible 420
A. Meyer-Lindenberg, E. Schwarz

Big data, mecanismos de enfermedad y descubrimientos clínicamente factibles 421
A. McIntosh

¿Cuánto más grande es mejor? 423
D.S. Baldwin

¿Pueden los big data responder a las grandes preguntas sobre trastornos mentales específicos? El ejemplo del trastorno obsesivo-compulsivo 424
H.B. Simpson, M. Wall

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Atlas basado en la evidencia de factores de riesgo y protección para los trastornos psicóticos: una revisión general para fundamentar el pronóstico y la prevención personalizados 427
C. Aymerich, M. De Prisco, A. Melillo et al

Análisis de redes de las relaciones genéticas entre veinte trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias 444
K.S. Kendler, H. Ohlsson, J. Sundquist et al

Desigualdades en salud mental en poblaciones LGBTQIA+: una revisión general de revisiones sistemáticas y metaanálisis 454
V. Oliva, J. Radua, M. De Prisco et al

Recomendaciones clínicas y de investigación consensuadas para el uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en el contexto de los trastornos de la conducta alimentaria: un estudio Delphi modificado 465
A. Keshen, E. Koning, K.C. Allison et al

PUNTOS DE VISTA

El efecto de la naturaleza en la salud mental 475
M.G. Berman

La nueva ciencia de la sensación y el manejo a largo plazo de los trastornos del estado de ánimo 476
Z. Segal, N. Farb

Riesgos de la automedicación con drogas psicodélicas 477
J.C. Black

Uso de la Taxonomía Jerárquica de Psicopatología (HiTOP) para la psiquiatría de precisión 479
C.G. DeYoung, E.A. Martin y el Grupo de Trabajo de Fundamentos Neurobiológicos de HiTOP

CARTAS AL EDITOR 481

NOTICIAS DE LA WPA 493

N.º 1 EN FACTOR DE IMPACTO PARA REVISTAS DE PSIQUIATRÍA

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 24, Número 3 *2026*

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

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

Editorial Board: D. Wasserman (Sweden), T.G. Schulze (Germany/USA), P. Summergrad (USA), N. Skokauskas (Norway), A. Soghoyan (Armenia).

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

EDICIÓN ESPAÑOLA

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

©Copyright World Psychiatric Association
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.

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

Cómo se refuerzan sutilmente entre sí las preocupaciones sobre la denominación y el concepto diagnóstico de "esquizofrenia", y qué se podría hacer al respecto

El término "esquizofrenia" es cada vez más evitado tanto por clínicos como por investigadores en diversos ámbitos, hasta un punto que ya no se puede ignorar (para no fomentar lo que parece ser una escisión gradual entre las clasificaciones oficiales y la práctica clínica y de investigación real). En una encuesta realizada en Italia[1], el 49,1% de los psiquiatras informó que no utiliza el término "esquizofrenia" al comunicarse con sus pacientes, y el 75,3% de quienes no lo utilizan afirmaron que emplean el término "psicosis". En este número de la revista, un destacado académico[2] cita ampliamente la evidencia sobre la etiología y patogenia de la "esquizofrenia", pero utiliza el término "psicosis" tanto en el título como en el texto de su artículo; y los autores de otra importante contribución[3], que proporciona un atlas basado en la evidencia de factores de riesgo y protección, integran explícitamente la evidencia relativa a "cualquier trastorno psicótico no orgánico según la CIE o el DSM".

En la encuesta anterior[1], el 51,2% de los psiquiatras mencionó la "preocupación por el estigma" como motivo para no utilizar el término "esquizofrenia" (un 14,5% adicional mencionó la necesidad de evitar el "pesimismo respecto al pronóstico", y un 2,3% más de los encuestados indicó el "miedo a aumentar la angustia del paciente"), mientras que ningún psiquiatra señaló preocupación sobre la validez del concepto diagnóstico en sí, posiblemente porque el cuestionario utilizado no incluía esta opción. En los dos artículos principales mencionados anteriormente[2,3], parece coexistir cierto grado de insatisfacción con el término "esquizofrenia" y reservas sobre la utilidad de la distinción entre "esquizofrenia" y otras psicosis "no orgánicas", al menos en lo que respecta a la etiología y patogenia (lo cual resulta notable, dada la reputación científica de los autores). De hecho, existen otros académicos eminentes que han cuestionado explícitamente, en distintas ocasiones, tanto la denominación como el concepto diagnóstico de "esquizofrenia"[p.ej.,4,5].

En general, a partir de estos ejemplos y de una reflexión sobre la literatura reciente pertinente, resulta difícil evitar la impresión de que la preocupación generalizada por el carácter estigmatizante e incluso peyorativo del término "esquizofrenia", por un lado, y las persistentes dudas sobre la validez del concepto diagnóstico correspondiente, por otro, están en cierta medida relacionadas y se refuerzan mutuamente. Por lo tanto, cambiar el nombre de "esquizofrenia", como se propone ahora ampliamente, podría tener un impacto en el futuro del propio concepto diagnóstico.

Lo que actualmente denominamos "esquizofrenia" se ha descrito –con importantes variaciones, pero con un notable grado de coherencia– durante más de un siglo. Sin embargo, la "esquizofrenia" es prácticamente única entre los trastornos incluidos en el DSM-5-TR, ya que su diagnóstico se basa esencialmente en la exclusión de otros diagnósticos, más que en sus propias características sintomatológicas, como si el trastorno no tuviera –a diferencia de prácticamente todas las demás entidades diagnósticas– un "carácter" sintomatológico distintivo. De hecho, si bien la "esquizofrenia" se suele describir como compuesta por síntomas "positivos", "negativos", de "desorganización" y, posiblemente, cognitivos y psicomotores, los criterios del DSM-5-TR permiten diagnosticar el trastorno incluso si los delirios y las alucinaciones de cualquier tipo son los únicos síntomas, siempre que no puedan atribuirse a un trastorno del estado de ánimo, ni a los efectos fisiológicos de una sustancia u otra afección médica.

Así pues, la presencia de síntomas "negativos" no es necesaria para el diagnóstico de "esquizofrenia" (de hecho, la prevalencia de estos síntomas en los pacientes diagnosticados varía considerablemente, llegando a ser del 50% en pacientes con un primer episodio[6]); y, en consecuencia, la esencia diagnóstica del trastorno parece ser la de una "psicosis primaria". Esto probablemente explica, y en parte justifica, la tendencia actual –tanto en la práctica clínica como en la investigación– a sustituir el término "esquizofrenia", considerado estigmatizante, por "psicosis" o "psicosis primaria"[1-3,7]. Sin embargo, es probable que esto genere una discrepancia entre la conceptualización habitual de la "esquizofrenia" (según la descripción de E. Bleuler) y la forma en que se componen las muestras de pacientes con este diagnóstico, con un posible impacto en los resultados de la investigación.

Cabe destacar que el término "trastorno de síntomas positivos y negativos" se ha propuesto recientemente como una opción para renombrar la "esquizofrenia"[8], aunque una objeción importante a esta propuesta sería que los "síntomas positivos y negativos" ya se han descrito –siguiendo un enfoque que se remonta a H. Spencer y J.H. Jackson– también en otras afecciones, como la enfermedad de Parkinson[p.ej.,9]. El "síndrome de Bleuler" también se ha propuesto como alternativa a la "esquizofrenia", respaldado por algunos grupos de expertos por experiencia[10], pero esta opción ha sido descartada en base a una prescripción de la Organización Mundial de la Salud de no usar "nombres de personas" en los términos diagnósticos[8], aunque esta prescripción parece aplicarse solo a "nuevas enfermedades que nunca antes se habían reconocido en humanos"[11].

Quienes creen que lo que actualmente llamamos "esquizofrenia" representa "un síndrome amplio con una cohesión interna no despreciable"[12] –aunque probablemente no una entidad patológica independiente– deberían considerar la revisión de los criterios diagnósticos del trastorno como una cuestión más crucial que su posible cambio de nombre. En consonancia con la estrategia –actualmente sugerida en el desarrollo del DSM-6[13]– de identificar diferentes "niveles de especificidad" de los diagnósticos, se podría proponer describir explícitamente un primer nivel diagnóstico de "psicosis" (que solo requiere la presencia de delirios y/o alucinaciones), un segundo nivel diagnóstico de "psicosis primaria" (que requiere la presencia de delirios y alucinaciones que no pueden atribuirse a un trastorno del estado de ánimo, ni a los efectos de una sustancia u otra afección médica), y un tercer nivel diagnóstico de "psicosis primaria con síntomas negativos" (que establece requisitos de duración de los síntomas y funcionamiento social de forma coherente con el DSM y la CIE, dado que nuestro campo no puede permitirse las discrepancias actuales entre ambos sistemas diagnósticos a este

respecto). La presencia de experiencias de pasividad, deterioro cognitivo y síntomas psicomotores podría explicarse mediante el uso de especificadores dimensionales. El uso del término "esquizofrenia" podría mantenerse como una opción anclada al tercer nivel diagnóstico.

Si se adopta este enfoque, los investigadores deberán aclarar el "nivel de especificidad" al que se refieren en sus informes (para evitar comparaciones entre muestras de pacientes que podrían ser más diversas de lo que se supone actualmente), y los clínicos deberán usar el término "psicosis" teniendo en cuenta su verdadero significado y los pasos de diagnóstico diferencial que implica, en lugar de considerarlo como un sinónimo menos estigmatizante de "esquizofrenia". La cuestión del cambio de nombre de "esquizofrenia" deberá considerarse en toda su complejidad, con la necesidad de preservar y promover la claridad diagnóstica –sin ambigüedades– como prioridad absoluta.

Mario Maj
Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy

1. Lasalvia A, Vita A, Bellomo A et al. Schizophr Res 2021;228:502-9.
2. Murray RM, Oliver D, Dima A et al. World Psychiatry 2026;25:350-8.
3. Aymerich C, De Prisco M, Melillo A et al. World Psychiatry 2026;25:427-43.
4. Guloksuz S, van Os J. Epidemiol Psychiatr Sci 2019;28:254-7.
5. Guloksuz S, van Os J. Psychol Med 2018;48:229-44.
6. Mäkinen J, Miettunen J, Isohanni M et al. Nord J Psychiatry 2008;62: 334-41.
7. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. World Psychiatry 2022;21:168-88.
8. Leucht S, Yurtseven DS, Priller J et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2025;275:963-71.
9. Bradshaw JL, Mattingley JB. Clinical neuropsychology. Behavioral and brain science. San Diego: Academic Press, 1995.
10. George B. Stigma Res Act 2012;2:119-22.
11. World Health Organization. Best practices for the naming of new human infectious diseases. Geneva: World Health Organization, 2015.
12. Jablensky A. Dialogues Clin Neurosci 2010;12:271-87.
13. Öngür D, Abi-Dargham A, Clarke DE et al. Am J Psychiatry 2026;183:301-9.

DOI:10.1002/wps.70116

(Maj M. How concerns about the naming and the diagnostic concept of "schizophrenia" subtly reinforce each other, and what could be done in this respect. World Psychiatry 2026;25:345–346)

La corteza frontal en los trastornos mentales

La expansión evolutiva de la corteza cerebral de los primates, que incluye, sobre todo, las extensas regiones de la corteza cerebral anterior, que denominamos corteza prefrontal (CPF), si bien ha contribuido a nuestro enorme avance cognitivo, es probablemente responsable, al menos en parte, de la alta incidencia y profunda diversidad de la psicopatología humana.

Casi todos los trastornos psiquiátricos, y muchos neurológicos, están asociados a la disfunción de la CPF. En consecuencia, comprender los mecanismos cerebrales que subyacen a su contribución a la cognición y la emoción, tanto en la salud como en la enfermedad, se ha convertido en un objetivo central para la ciencia en general, así como para la neurociencia y la psiquiatría[1].

Varias características de la CPF son relevantes para su papel en los trastornos mentales. En primer lugar, comprende numerosas (al menos 20) subregiones (o áreas de Brodmann) que se han definido simplemente en función de la citoarquitectura, es decir, la composición de los diferentes tipos de neuronas densamente ramificadas y altamente interconectadas, y otras células, que presumiblemente permiten distintos tipos de computación, dando lugar a diferentes resultados y funciones[1].

Se suele establecer una distinción general entre las regiones ventromedial y orbitofrontal de la CPF, implicadas en el comportamiento emocional y motivacional, y las regiones laterales de la CPF, asociadas a funciones cognitivas como la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y la inhibición conductual, reflejando actividades de control ejecutivo o cognitivo[2] y componentes cruciales de diversos procesos de toma de decisiones. Las asimetrías cerebrales en la función de la CPF permiten una mayor especialización, por ejemplo, en la producción y comprensión del lenguaje (región de Broca).

La parte más anterior de la CPF, el polo frontal, que nos distingue de otros primates, posee funciones aún más sofisticadas, como la planificación de secuencias complejas, la multitarea y el pensamiento creativo. En general, un tema recurrente en los últimos tiempos ha sido el de los gradientes funcionales, con formas cada vez más complejas de funciones ejecutivas básicas que avanzan a lo largo del eje caudal-rostral de la CPF. Incluso en la relativamente primitiva CPF del ratón, investigaciones recientes han descubierto gradientes análogos de células y expresión génica molecular (transcriptómica) que corresponden a funciones conductuales relevantes para la psiquiatría[1,3,4].

Otra característica organizativa importante es el control que la CPF ejerce sobre otras regiones del cerebro, estando conectada anatómicamente a todos los demás sistemas cerebrales principales, incluyendo las regiones sensoriales y asociativas de la corteza cerebral posterior, la corteza motora, las estructuras límbicas del hipocampo y la amígdala, el hipotálamo y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y los sistemas ascendentes de neurotransmisores del tronco encefálico y el mesencéfalo que modulan los estados de estrés y lucidez, como los sistemas colinérgico y monoaminérgico (dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico). La corteza cingulada anterior está íntimamente asociada con la corteza prefrontal, de estructura más "granular", y se considera generalmente un importante relevo de la red fronto-ejecutiva, especialmente porque contiene algunas neuronas gigantes especializadas que, por lo demás, son exclusivas de la CPF.

Algunas redes funcionales prevalecen sobre los análisis anatómicos de la función de la CPF, como la denominada red neuronal por defecto (RND), descubierta en estudios de resonancia magnética funcional (RMf), e incluye estructuras de la corteza prefrontal medial conectadas con la corteza cingulada posterior y el precúneo. La RND desempeña un papel fundamental en funciones introspectivas como la memoria autobiográfica, la concepción del yo y la "divagación mental", factores metacognitivos evidentes que contribuyen a los síntomas de psicosis, la rumiación depresiva y el déficit de atención en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)[5].

Una cuestión crítica emergente es cómo los distintos nodos de las redes contribuyen realmente a sus resultados y, además, cómo interactúan las distintas redes. Una cuestión relacionada con la CPF es cómo sus diversas subregiones interactúan dinámicamente para producir comportamiento. Esta es una pregunta muy difícil de abordar utilizando métodos convencionales de neuroimagen, y requeriría tecnologías con una resolución temporal exquisita, como

la magnetoencefalografía en humanos. Como alternativa, en primates no humanos, que comparten muchas subregiones homólogas de la CPF con los humanos, se pueden emplear técnicas electrofisiológicas, optogenéticas y quimiogenéticas modernas. Un ejemplo reciente y relevante utilizó manipulaciones quimiogenéticas para rastrear efectos funcionales selectivos en la CPF del titi del Nuevo Mundo, relevantes para la depresión humana[6].

Con estos antecedentes, resulta más evidente por qué la CPF desempeña un papel tan importante en trastornos mentales humanos como la esquizofrenia, depresión, adicción, autismo, TDAH, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de estrés postraumático (TEPT) y demencia frontotemporal. Los complejos síntomas que se presentan en estas afecciones son principalmente de naturaleza cognitiva o emocional, y se está investigando intensamente cómo las funciones cognitivas se ven afectadas negativamente por la enfermedad – por ejemplo, en TDAH y TOC, los síntomas impulsivos y compulsivos, respectivamente, pueden explicarse en parte por fallos en el control cognitivo ejercido por la CPF[2].

La nosología suele complicarse por las comorbilidades y las aparentes contradicciones de los sistemas categóricos como el DSM-5, lo que sugiere un enfoque más dimensional del diagnóstico que conciba los trastornos en términos de subtipos y espectros. En esta era del aprendizaje automático y la inteligencia artificial, quizás sea factible representar los trastornos mentales y sus condiciones predisponentes mediante algoritmos complejos con componentes que contribuyen a diversas redes neuronales funcionales, regidas por diferentes influencias de las subregiones de la CPF. Este enfoque computacional puede superar los problemas de la integración de la subtipificación a lo largo de factores genéticos, proteómicos, inmunológicos, celulares, neuroquímicos, de redes neuronales y conductuales (p. ej., funciones ejecutivas específicas), combinados con criterios clínicos como los síntomas y las respuestas al tratamiento.

La maduración tardía de la CPF puede provocar inestabilidad en el control, lo que hace que la infancia sea especialmente vulnerable a los trastornos psiquiátricos, por ejemplo, al privar al cerebro de mecanismos adaptativos de afrontamiento del estrés. Una característica específica de muchos trastornos psiquiátricos, como el TOC y la depresión, es que pueden implicar subregiones hiperactivas de la CPF, que provocan deterioros funcionales, tan evidentes como los que se producen tras estados hipoactivos o lesionados. La hiperactividad se debería a desequilibrios entre las neuronas excitadoras (glutamato) y las interneuronas locales inhibidoras (GABA), y a los consiguientes cambios, por ejemplo, en redes atractoras profundas, que pueden provocar síntomas psiquiátricos como obsesiones y rumiaciones. La maduración de la CPF probablemente esté controlada por múltiples factores genéticos y ambientales. En la etapa final de la vida, las elevadas necesidades metabólicas de la CPF casi con certeza la hacen especialmente susceptible a trastornos neurodegenerativos, como la demencia frontotemporal.

En términos de etiología, las alteraciones de la CPF pueden causar directamente los síntomas, o bien amplificar su expresión. Estudios recientes han implicado una red neuronal común subyacente a los trastornos mentales con muchas similitudes con la función fronto-ejecutiva, lo que lleva a postular factores psicopatológicos ("p") o neuropsicopatológicos ("NP")[7]. Esto podría explicar algunos síntomas transdiagnósticos comunes (y, por lo tanto, la comorbilidad), pero también reflejar, de forma más general, los efectos estresantes de padecer una enfermedad mental.

Muchos tratamientos psicofarmacológicos actuales (así como terapias cognitivas) para los trastornos psiquiátricos probablemente actúan afectando las redes de la CPF. Por ejemplo, los psicodélicos como la psilocibina pueden lograr la reorganización de la RND[8]. En el futuro, será necesaria una alta especificidad de los tratamientos en las redes neuronales, lo cual podría lograrse mediante técnicas de neuromodulación cada vez más eficaces[9] (que ejercen, cuando corresponde, tanto inhibición como estimulación), como la estimulación cerebral profunda y, quizás eventualmente, la estimulación quimiogenética, así como métodos basados en la estimulación magnética transcraneal no invasiva, el ultrasonido focalizado y la interferencia temporal[9].

Afrontar estos apasionantes retos mantendrá a la CPF a la vanguardia de la investigación neuropsiquiátrica futura.

Trevor W. Robbins
Department of Psychology, University of Cambridge, Cambridge, UK; Behavioral and Cognitive Neuroscience Center, Institute of Science and Technology for Brain-Inspired Intelligence, Fudan University, Shanghai, China

1. Banich MT, Haber SN, Robbins TW (eds). The frontal cortex; organization, networks, and function. Cambridge: MIT Press, 2024.
2. Friedman NP, Robbins TW. Neuropsychopharmacology 2022;47:72-89.
3. Le Merre P, Heining K, Slashcheva M et al. Nat Neurosci 2026;29:673-81.
4. Bhattacherjee A, Djekidel MN, Chen R et al. Nat Commun 2019;10:4169.
5. Doucet GE, Janiri D, Howard R et al. Eur Psychiatry 2020;63:e57.
6. Wood CM, Tizkar RB, Fort M et al. Science 2025;389:840-4.
7. Xie C, Xiang S, Shen C et al. Nat Med 2023;29:1072-3.
8. Smauz R, Neill J, Gigg J. J Psychopharmacol 2022;36:781-93.
9. Regenold WT, Deng ZD, Lisanby SH. Neuropsychopharmacology 2022; 47:361-72.

DOI:10.1002/wps.70077

(Robbins TW. The frontal cortex in mental disorders. World Psychiatry 2026;25:346–347)

Optimizar el desarrollo del cerebro adolescente

La adolescencia –la transición de la pubertad a la edad adulta– es un período de profundas contradicciones. Se caracteriza por picos de fuerza, agilidad y resistencia a la enfermedad. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad aumentan entre dos y tres veces[1]. También es una época de grandes avances en la cognición y la competencia conductual; aunque es el periodo durante el cual surgen el 75% de trastornos mentales[2].

Estos fenómenos son dos caras de la misma moneda del neurodesarrollo[3]. El cerebro adolescente no madura aumentando de tamaño, sino volviéndose más interconectado y más especializado. El aumento de la conectividad está impulsado por la mielinización continua, un proceso por el cual los axones se recubren con una capa aislante celular que incrementa notablemente la eficiencia de la comunicación (velocidad de conducción 100 veces mayor, tiempo de reinicio 30 veces más rápido), desbloqueando la amplia gama de capacidades que surgen durante la adolescencia. La especialización se produce mediante una doble estrategia: la sobreproducción seguida de la eliminación selectiva según las exigencias del entorno. Este es el motor de la evolución y el mecanismo por el que surge casi toda la complejidad de la naturaleza.

La conectividad y la especialización están intrínsecamente ligadas. A medida que avanza la mielinización, se liberan moléculas

inhibidoras, como la Nogo-A, que limitan la adaptabilidad del cerebro[4]. Esto genera una disyuntiva entre una maduración rápida de habilidades fijas y una maduración prolongada que mantiene la "plasticidad" útil para la adaptación a nuevos entornos. La evolución del *homo sapiens* ha llevado a la elección más extrema del segundo camino en toda la naturaleza, incluso en comparación con nuestra especie hermana, los neandertales[5]. La neuroplasticidad prolongada es tanto la fortaleza como la vulnerabilidad de nuestra especie.

Metafóricamente, la maduración cerebral se asemeja más a una escultura que a una pintura. Si bien los individuos pueden llegar al mundo como diferentes "bloques de granito", comprender el proceso de modelado ayuda a revelar la "obra maestra" que reside en su interior. Este ha sido un objetivo central de la neurociencia adolescente. Investigaciones a gran escala, como el estudio sobre el Desarrollo Cognitivo del Cerebro Adolescente (ABCD, por sus siglas en inglés), integran medidas de neuroimagen, genéticas, ambientales y conductuales para explorar qué factores guían el proceso de modelado de forma saludable o no saludable.

El proyecto ABCD, que realiza un seguimiento a unos 12.000 niños y niñas de 9-10 años durante la segunda década de su vida, genera actualmente una publicación diaria aproximadamente. Los hallazgos indican consistentemente que el desarrollo no está impulsado por un único factor dominante, sino por la interacción de muchos. Se han identificado cientos de variables que influyen en el desarrollo, incluyendo las actividades, dieta, sueño, relaciones sociales y tiempo frente a las pantallas. Dentro de este complejo panorama, varios ámbitos se perfilan como objetivos especialmente manejables para la intervención y las políticas, incluyendo factores socioeconómicos, educación, uso de medios digitales y expectativas.

Muchas de las asociaciones entre variables biológicas y conductuales del estudio ABCD se atenúan considerablemente al considerar factores socioeconómicos, lo que subraya el papel omnipresente de los determinantes sociales de la salud[6]. Los jóvenes de entornos desfavorecidos experimentan mayores índices de trauma y estrés crónico, mayor exposición a toxinas ambientales como el plomo, menor acceso a la atención médica y menos oportunidades para el enriquecimiento cognitivo y educativo. Abordar estas condiciones intergeneracionales –mediante mejoras en la vivienda, la nutrición, la educación y el acceso a la atención médica–, ofrece uno de los enfoques más prometedores y escalables para mejorar los resultados de los adolescentes.

La educación puede entenderse como el proceso de crear entornos a los que el cerebro se adapta de manera que sirvan tanto al funcionamiento inmediato como al futuro. Las escuelas son el entorno predominante de los adolescentes, donde existen oportunidades cruciales para influir en el desarrollo cerebral. Los avances en inteligencia artificial (IA) ofrecen el potencial para un aprendizaje cada vez más personalizado, mientras que las tecnologías emergentes proporcionan nuevas formas de evaluar la disposición y la participación en el aprendizaje. Los sistemas de detección en el aula pueden integrar la detección remota de movimiento para estimar la frecuencia cardíaca, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la respiración. El procesamiento del lenguaje natural y los sensores ambientales que registran la temperatura, iluminación, humedad, olores, calidad del aire y otras características contextuales, ofrecen una visión integral del entorno de aprendizaje. Estas tecnologías también permiten la evaluación simultánea de varias personas, posibilitando el estudio de la sincronía entre profesores y alumnos, un componente clave de la neurociencia social y del aprendizaje eficaz.

La ciencia de datos y la IA son idóneas para integrar estos complejos flujos de datos en tiempo real y optimizar las experiencias educativas. Estas mismas tecnologías facilitan la detección temprana de enfermedades mentales, que afectan aproximadamente a uno de cada siete adolescentes. Trágicamente, el tiempo promedio entre el inicio de la enfermedad y cualquier tipo de tratamiento es de 10 años[7], lo cual es especialmente preocupante dada la mayor eficacia de las intervenciones en cerebros más jóvenes y con mayor plasticidad. A pesar de los desafíos relacionados con la implementación, la privacidad y la ética, estos avances son muy prometedores para mejorar tanto los resultados educativos como los de salud mental.

La revolución digital ha transformado drásticamente la forma en que los adolescentes aprenden, juegan e interactúan8. Dentro de esta profunda transformación, los efectos de las redes sociales en la salud adolescente se han convertido en un foco de preocupación pública, siendo Australia el primer país en implementar límites nacionales al uso de redes sociales para menores de 16 años. En los debates sobre la cantidad óptima de tiempo frente a la pantalla, se suele afirmar que el uso de medios digitales es "antinatural", ya que no forma parte de nuestra evolución. Dejando de lado que, según esa definición, la lectura tampoco es natural, el atractivo de los medios digitales está en realidad muy ligado a rasgos evolutivos profundamente arraigados de la adolescencia: específicamente, la necesidad de conexión social, el afán de novedad y el deseo de datos[9]. Como el fuego o cualquier herramienta poderosa, las tecnologías digitales pueden usarse, usarse indebidamente o abusarse. La cuestión ya no es si impactarán en la vida de los adolescentes, sino si aplicaremos la mejor ciencia disponible para diseñar políticas que regulen su diseño, incentivos y seguridad.

Los adolescentes suelen ser retratados negativamente, a pesar de décadas de investigaciones bien replicadas que demuestran que, en muchos aspectos, funcionan mucho mejor de lo que sugiere el estereotipo. La gran mayoría de los adolescentes atraviesan esta etapa sin mayores problemas. Lamentablemente, las percepciones negativas a menudo son internalizadas por los propios adolescentes. Esto tiene implicaciones que van mucho más allá de la justicia, ya que las expectativas influyen en el comportamiento, a veces de forma poderosa. Este impacto es particularmente significativo durante la adolescencia, cuando los jóvenes están formando su identidad, valores, competencias, aspiraciones y sentido de propósito. Su influencia es tan omnipresente que a menudo pasa desapercibida y se perpetúa no por malicia, sino por costumbre. Por otro lado, también es una de las influencias más manejables. Al examinar y revisar nuestras suposiciones, todos podemos contribuir a optimizar el desarrollo adolescente, permitiendo algunos tropiezos durante una etapa de adaptaciones biológicas turbulentas, manteniendo a la vez expectativas adecuadamente elevadas.

El cerebro adolescente no es un cerebro adulto defectuoso. Ha sido forjado por la evolución para tener características distintas a las de un niño o un adulto, y no simplemente un promedio uniforme entre ambos. Nuestra prolongada plasticidad ha asegurado nuestra supervivencia como especie. La adolescencia no es una etapa que deba controlarse, sino una etapa cuyo potencial debe maximizarse. A medida que avanzamos desde la plasticidad cerebral hasta la formulación de políticas, optimizar el desarrollo cerebral adolescente requerirá una acción coordinada y basada en la evidencia en múltiples ámbitos. Esto incluye intensificar los esfuerzos para mitigar los efectos intergeneracionales de los factores socioeconómicos; aprovechar los avances en IA y tecnologías emergentes para transformar los entornos educativos; influir activamente en las políticas

públicas y la investigación para potenciar los beneficios y reducir los riesgos de las tecnologías digitales; y reevaluar las expectativas sociales y personales sobre la adolescencia para promover una visión más equilibrada y basada en la evidencia de la juventud.

Jay N. Giedd
Department of Psychiatry, University of California, San Diego, CA, USA

1. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM et al. Lancet 2009;374:881-92.
2. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Mol Psychiatry 2022;27:281-95.
3. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Nat Rev Neurosci 2008;9:947-57.
4. GrandPré T, Nakamura F, Vartanian T et al. Nature 2000;403:439-44.
5. Ramirez Rozzi FV, Bermudez de Castro JM. Nature 2004;428:936-9.
6. Lean RE, Constantino-Pettit A, Gorham LS et al. Neuropsychopharmacology 2026;51:185-202.
7. Wang PS, Berglund P, Olfson M et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:603-13.
8. Giedd JN. J Adolesc Health 2012;51:101-5.
9. Giedd JN. Dialogues Clin Neurosci 2020;22:127-33.

DOI:10.1002/wps.70078

(Giedd JN. Optimizing adolescent brain development. World Psychiatry 2026;25:347–349)

ARTÍCULO ESPECIAL

Un enfoque etiológico de la psicosis: beneficios potenciales para el tratamiento, la investigación y la prevención

Robin M. Murray[1,2], Dominic Oliver[1-3], Aikaterini Dima[1,2,4,5], Luis Alameda[1,2]

[1]Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; [2]NIHR Biomedical Research Centre, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; [3]Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; [4]NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre, Oxford, UK; [5]Oxleas NHS Foundation Trust, London, UK

El tratamiento actual de la psicosis se centra en la medicación antipsicótica y rara vez aborda los factores que han contribuido al inicio y persistencia del trastorno. Sugerimos que la forma más útil de facilitar el tratamiento, la investigación y la prevención es identificar los factores de riesgo causales a los que han estado expuestos los pacientes psicóticos. Partiendo de una vulnerabilidad genética, los principales tipos de factores de riesgo ambientales para la psicosis comprenden el deterioro del neurodesarrollo, el abuso de sustancias y la adversidad social. En la mayoría de pacientes con psicosis, la disfunción dopaminérgica estriatal, a menudo mediada por la alteración de la señalización GABAérgica y glutamatérgica en el hipocampo, parece ser la vía final común desde estos factores de riesgo distales hasta los síntomas positivos. Existen diferencias clínicas y biológicas entre las personas que desarrollan psicosis tras la exposición a los distintos factores de riesgo. Por ejemplo, quienes presentan deterioro del neurodesarrollo tienen más probabilidades de mostrar anomalías físicas menores o signos neurológicos leves, déficits cognitivos y anomalías estructurales cerebrales. Es necesario ofrecer intervenciones individualizadas a aquellos pacientes que han estado expuestos a factores de riesgo específicos. Por ejemplo, además de la medicación antipsicótica, a los pacientes que siguen consumiendo cannabis se les debería ofrecer terapia cognitivo-conductual/motivacional para reducir su consumo, mientras que a los pacientes que sufrieron maltrato infantil se les podría ofrecer terapia centrada en el trauma y antidepresivos, según corresponda. Por supuesto, muchos pacientes han estado expuestos a más de un factor de riesgo. Dichos pacientes merecen una intervención terapéutica dirigida a cada una de esas vías de riesgo. Además de promover un tratamiento individualizado, prestar atención a la etiología podría beneficiar la investigación, permitiendo el estudio de las características psicológicas y biológicas de los pacientes cuya psicosis parece haber sido causada predominantemente por un factor de riesgo específico, y podría abrir la puerta a estrategias preventivas universales y selectivas para disminuir la incidencia de la psicosis mediante la reducción de la exposición a los factores de riesgo.

Palabras clave: *Psicosis, vulnerabilidad genética, factores de riesgo ambientales, deterioro del neurodesarrollo, abuso de sustancias, adversidad social, disfunción dopaminérgica estriatal, intervenciones individualizadas, estrategias preventivas.*

(Murray RM, Oliver D, Dima A, Alameda L. An etiological approach to psychosis: potential benefits for treatment, research and prevention. World Psychiatry 2026;25:350–358)

El tratamiento actual de la psicosis se centra en bloquear o modular el receptor de dopamina D2[1]. Como han señalado Maj et al[2], "la realidad en muchos contextos clínicos a nivel mundial es que el paciente simplemente recibirá un medicamento antipsicótico junto a cierto apoyo psicosocial". Los antipsicóticos, por supuesto, ayudan a la mayoría de pacientes psicóticos, pero los metaanálisis muestran que solo el 20-40% logran una recuperación a largo plazo tras un primer episodio[3], y hasta el 30% llegan a ser considerados resistentes al tratamiento[4]. Por lo tanto, un enfoque que se centre únicamente en el exceso de señalización de dopamina no es suficiente.

Al comparar la psiquiatría con la medicina general, observamos que, mientras que los trastornos psiquiátricos se siguen diagnosticando en función de signos y síntomas, muchas enfermedades somáticas se han delimitado por su causa. La inutilidad de basarse únicamente en la sintomatología se hizo evidente cuando se demostró que enfermedades como la tuberculosis y la sífilis presentaban una amplia gama de manifestaciones, unificadas por una única causa identificable.

Muchas de las enfermedades que afectan a la sociedad actual son multifactoriales. Si tomamos como ejemplo la enfermedad arterial coronaria (EAC), el tratamiento inmediato aborda la trombosis en la arteria coronaria, la vía final común que media el daño al músculo cardíaco. Sin embargo, esto no significa que los cardiólogos no se interesen por las causas de la trombosis. Al contrario, saben que la hiperlipidemia, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad y falta de ejercicio aumentan el riesgo de EAC, y la investigación ha rastreado las vías mecanísticas que conducen desde esas causas distales hasta la trombosis en la arteria coronaria. Además, en la práctica clínica, una vez resueltos los problemas inmediatos que ponen en peligro la vida, los cardiólogos buscan los factor(es) de riesgo externo(s) e interno(s) que han llevado a ese desenlace en el paciente individual, e intentan abordarlos también[5].

En psiquiatría, rara vez se presta atención a los diferentes factores causales que contribuyen al inicio y la persistencia de un trastorno. En este artículo, sugerimos que la mejor manera de optimizar la investigación sobre la psicosis y mejorar su tratamiento es prestar atención a estos factores de riesgo causales. Este enfoque puede ayudar a dilucidar las vías mecanísticas subyacentes que vinculan las causas distales con los síntomas de cada paciente, y así contribuir a un tratamiento personalizado. Además, centrarse en los factores causales abre una vía hacia la prevención.

¿UNA VÍA COMÚN FINAL HACIA LA PSICOSIS?

¿Existe una vía común final hacia la psicosis equivalente a la trombosis de la arteria coronaria en la EAC? El mejor candidato es la disfunción dopaminérgica estriatal. En 2007, Di Forti et al[6] publicaron un artículo titulado "Factores de riesgo para la esquizofrenia: todos los caminos conducen a la dopamina", en el que sugerían que los genes de susceptibilidad, las complicaciones obstétricas, el abuso de sustancias y los traumas podrían inducir una disfunción dopaminérgica. Howes y Kapur[7] desarrollaron esta idea y argumentaron que el aumento de la dopamina estriatal presináptica es la "vía común final" que conduce a la saliencia aberrante y la esquizofrenia.

Desde 2009, se ha descubierto que las anomalías de la dopamina estriatal suelen estar mediadas por la alteración de la señalización del ácido gamma-aminobutírico (GABA)érgico y glutamatérgico

en el hipocampo[8-10]. Esto ha dado lugar a la influyente hipótesis de que el desequilibrio entre la señalización inhibitoria y excitatoria provoca un aumento de la actividad en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo que se proyectan al estriado[10,11]. El consiguiente aumento de la señalización de dopamina estriatal provoca discrepancias entre los estímulos esperados y los percibidos[12,13]. Se postula que estos errores de predicción conducen a falsas asociaciones y percepciones, y a su vez a delirios y alucinaciones[14]. Esto concuerda con la evidencia de que los tratamientos farmacológicos para los síntomas positivos de la psicosis reducen la actividad en el receptor de dopamina D2, y que una alta capacidad de síntesis de dopamina predice una buena respuesta de los síntomas positivos a los bloqueadores del receptor D2[15,16].

Lamentablemente, hasta el momento no es posible determinar la presencia de exceso de síntesis de dopamina estriatal en un entorno clínico, ya que las tomografías por emisión de positrones (PET) son costosas y solo están disponibles en un número limitado de centros. Existe una necesidad urgente de un método más práctico para estimar la dopamina estriatal. Una posible opción es la resonancia magnética (RM) sensible a la neuromelanina[17], cuyo costo es similar al de la RM estructural.

Si bien el exceso de síntesis de dopamina en el estriado parece ser la vía final común subyacente a los síntomas positivos en la mayoría de los pacientes con psicosis, no explica los síntomas negativos ni el deterioro cognitivo. La disfunción de otros sistemas de neurotransmisores también se ha visto implicada en este proceso, incluyendo la disfunción glutamatérgica, GABAérgica y colinérgica. La evidencia apunta particularmente al glutamato, ya que la fenciclidina (PCP) y la ketamina, antagonistas del receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato, pueden inducir síntomas negativos y deterioro cognitivo en individuos sanos[18-20]. Además, los pacientes considerados resistentes a los antipsicóticos no presentan el exceso dopaminérgico estriatal esperado, y algunas evidencias sugieren que muestran anomalías glutamatérgicas[21,22].

Al igual que con los factores de riesgo para la EAC, ahora contamos con un conocimiento relativamente bueno de los factores de riesgo causales, a veces denominados causas componentes, que impulsan el inicio de la psicosis. Sin embargo, aún tenemos una comprensión limitada de las vías neuroquímicas entre los factores causales distales y los síntomas de los pacientes. Comprender las vías mecanísticas que vinculan los primeros con los segundos permitiría a los psiquiatras adaptar mejor los tratamientos efectivos a cada paciente.

RIESGO GENÉTICO

De forma similar a la EAC, la vulnerabilidad genética a la psicosis es mayoritariamente poligénica[23], con una superposición significativa del riesgo poligénico entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar (aproximadamente dos tercios de los genes se superponen)[24]. Un estudio reciente ha demostrado que la predisposición genética que es exclusiva de la esquizofrenia y no se comparte con el trastorno bipolar se asocia con un deterioro cognitivo, mientras que la predisposición genética exclusiva del trastorno bipolar se asocia con una mejor cognición[25]. Esto confirma nuestra propuesta de hace dos décadas de que –sobre una base de predisposición genética compartida a la psicosis– la esquizofrenia, pero no el trastorno bipolar, está vinculada a genes adicionales o agresiones tempranas que afectan al neurodesarrollo[26]. Owen et al[27] citaron la aparición de variantes del número de copias en la esquizofrenia como el ejemplo más evidente de esto, ya que las variantes implicadas se asocian con una variedad de trastornos del desarrollo, desde la discapacidad intelectual hasta la epilepsia y la esquizofrenia.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de la esquizofrenia implican particularmente a genes relacionados con el neurodesarrollo y la función sináptica, así como a aquellos con alta expresión en neuronas excitadoras glutamatérgicas de la corteza cerebral y el hipocampo, y en interneuronas corticales inhibidoras GABAérgicas[23]. Como se mencionó anteriormente, los sistemas GABAérgico y glutamatérgico tienen efectos importantes sobre la función dopaminérgica, lo que indica que las variantes genéticas en estos sistemas podrían alterar la regulación de la señalización de la dopamina en la psicosis. Recientemente, Sportelli et al[28] identificaron un conjunto de genes que muestran selectividad dopaminérgica. Una mayor puntuación de riesgo poligénico en este conjunto de genes predijo una mayor síntesis de dopamina en el estriado y una mayor activación estriatal durante la anticipación de la recompensa.

La variante de número de copias más común en personas con esquizofrenia es la deleción 22q11.2, con hasta un 25% de portadores que desarrollan psicosis. En cambio, las personas con duplicación 22q11.2 están protegidas del riesgo de esquizofrenia. Curiosamente, las personas no psicóticas portadoras de la deleción presentan un exceso de dopamina estriatal, mientras que aquellas con la duplicación tienen niveles más bajos de dopamina estriatal que los sujetos normales[29].

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

En este número de la revista, Aymerich et al[30] presentan una revisión general de metaanálisis sobre factores de riesgo ambientales para la psicosis, clasificados según el grado de evidencia que los respalda. Para los fines de este artículo, hemos agrupado los factores de riesgo que consideran con evidencia convincente, altamente sugestiva o sugestiva en tres tipos generales: a) aquellos que indican un deterioro del neurodesarrollo (p. ej., anomalías físicas menores, CI premórbido bajo, peso al nacer inferior a 2.000 g, bajo peso para la edad gestacional, signos neurológicos leves, tabaquismo durante el embarazo, infección materna durante el embarazo, nacimiento en invierno); b) abuso de sustancias (especialmente consumo de cannabis de 5 a 7 días por semana); y c) adversidad social (p. ej., adversidades en la infancia, ser inmigrante de primera o segunda generación, ser de ascendencia africana o caribeña en Inglaterra).

Alteración del neurodesarrollo

Tres grupos de factores de riesgo prenatales y perinatales se han asociado significativamente con la psicosis posterior: a) complicaciones del embarazo; b) crecimiento y desarrollo fetal anormales; y c) complicaciones del parto[30-32].

Los riesgos tempranos para el cerebro en desarrollo pueden causar alteraciones del neurodesarrollo[33]. Por ejemplo, el parto prematuro o la asfixia pueden resultar en volúmenes cerebrales más pequeños y menores capacidades cognitivas[34,35]. En 1971, Mednick et al[36] sugirieron que la hipoxia perinatal podría dañar el hipocampo, aumentando así el riesgo de psicosis. En consonancia con esto, los pacientes con esquizofrenia que estuvieron expuestos a dificultades obstétricas tienen hipocampos más pequeños que los pacientes sin dicha exposición y que los sujetos normales[37,38].

Froudist-Walsh et al[39] realizaron un seguimiento de bebés nacidos prematuramente hasta la edad adulta. Las tomografías por emisión de positrones (PET) mostraron que la lesión hipocampal neonatal se asoció con una alteración de la síntesis de dopamina estriatal, lo que proporciona un posible mecanismo que vincula la lesión cerebral temprana con la enfermedad psicótica en edad adulta. Estudios en animales han demostrado que la administración perinatal de acetato de metilazoximetanol (MAM) en ratas preñadas, o la lesión del hipocampo en ratas neonatales, provocan comportamientos considerados similares a la psicosis, así como anomalías dopaminérgicas en ratas adultas[40,41].

La infección materna prenatal también se ha asociado con psicosis posterior[42]. Dos modelos de psicosis en roedores se basan en la infección durante la gestación: la exposición materna gestacional al virus de la influenza humana[43] y la administración del análogo viral ácido poliinosínico-policitidílico[44]. Ambos modelos resultan en una reducción del número de neuronas GABAérgicas del hipocampo. La consiguiente inhibición provoca disfunción glutamatérgica y dopaminérgica en etapas posteriores[45-47].

Finalmente, hay evidencia reciente que sugiere que la poda excesiva de sinapsis glutamatérgicas durante la adolescencia no solo se asocia con una disminución del volumen de materia gris, sino que también puede alterar el equilibrio entre la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria cortical en la esquizofrenia[48].

Abuso de sustancias

Existe evidencia sólida de que los psicoestimulantes, como anfetaminas y cocaína, pueden inducir psicosis. De hecho, la psicosis inducida por metanfetaminas es un problema importante en algunos países del Pacífico, Australia, Sudáfrica y partes de Norteamérica[49,50]. Estas sustancias son agonistas de los receptores de dopamina, lo que exacerba directamente las anomalías dopaminérgicas observadas en la psicosis, además de desencadenar su inicio.

Los estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente una relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de psicosis, con riesgos aumentados que oscilan entre 1,5 y 9[51,52]. Inicialmente, se plantearon objeciones a la hipótesis de que el consumo de cannabis fuera la causa de la psicosis, y los escépticos citaron el posible abuso de otras sustancias o la automedicación para síntomas psicóticos o prodrómicos. Sin embargo, todas estas hipótesis, así como la idea de que el consumo de cannabis fuera una consecuencia de la predisposición genética a la esquizofrenia, han sido refutadas[53]. Además, los metaanálisis han demostrado una clara relación dosis-respuesta entre el nivel de consumo, así como la potencia de la preparación de cannabis, y el riesgo de psicosis[54]. Es importante destacar que el consumo continuado por personas con psicosis se asocia con un mayor riesgo de recurrencia de síntomas psicóticos y rehospitalizaciones[55].

Estudios en animales demuestran que el sistema endocannabinoide endógeno interactúa con el sistema dopaminérgico en los ganglios basales. El tetrahidrocannabinol (THC) estimula los receptores CB_1, que modulan la liberación presináptica de glutamato y GABA. De esta forma, el THC altera el equilibrio entre excitación e inhibición que llega a las células dopaminérgicas, con un aumento en la actividad neuronal y, como consecuencia, mayor liberación de dopamina[56].

Dado que tanto el sistema endocannabinoide como el dopaminérgico se encuentran en pleno desarrollo durante la adolescencia, es probable que cualquier interferencia con esta señalización durante ese periodo dé lugar a fenotipos psicopatológicos en la edad adulta. Así, en roedores jóvenes, el THC desinhibe la función de la red de la corteza prefrontal, con la consiguiente hiperactividad de la actividad dopaminérgica subcortical, lo que conduce a una serie de fenotipos cognitivos y afectivos similares a los observados en la esquizofrenia[57].

La administración de THC a humanos se asocia con la activación del lóbulo temporal medial y del cuerpo estriado, la cual se correlaciona específicamente con síntomas psicóticos transitorios[58,59]. Algunos estudios[60], aunque no todos[61], en voluntarios sanos, han reportado que la administración aguda de THC produce un aumento en la liberación de dopamina estriatal. Más recientemente, Ahrens et al[62] utilizaron resonancia magnética sensible a la neuromelanina, que, como se mencionó anteriormente, refleja la síntesis y liberación de dopamina, para estudiar a consumidores de cannabis. Estos consumidores mostraron una mayor señal de neuromelanina en la sustancia negra/área tegmental ventral, al igual que las personas con esquizofrenia incipiente.

Adversidad social

En un metaanálisis fundamental, Varese et al[63] reportaron que la adversidad infantil (abuso, negligencia o acoso escolar) se asoció con un mayor riesgo de psicosis en la edad adulta (razón de probabilidades general, OR=2,78). Dragioti et al[64] estimaron además que el 38% de los casos de esquizofrenia podrían prevenirse si se erradicara el trauma infantil. Estos hallazgos han sido confirmados por la revisión general de Aymerich et al[30], mencionada anteriormente, que informa que las adversidades infantiles se asocian con un mayor riesgo de psicosis (OR=2,87) y constituyen el factor de riesgo potencialmente modificable con la mayor fracción atribuible a la población (40,69%). Entre los mediadores psicológicos propuestos para explicar la asociación entre las adversidades infantiles y los trastornos psicóticos se incluyen esquemas cognitivos negativos sobre uno mismo y los demás, así como síntomas de trastorno de estrés postraumático (TEPT)[65,66].

Un metaanálisis de Beards et al[67] mostró una probabilidad tres veces mayor de que los adultos con psicosis hubieran experimentado eventos vitales adversos en el periodo previo al inicio de la enfermedad. Los pacientes psicóticos también tienen mayor probabilidad de vivir solos, estar desempleados y vivir en condiciones de hacinamiento, no solo en el primer contacto con los servicios psiquiátricos, sino hasta 5 años antes del inicio de la psicosis[68].

La revisión general de Aymerich et al[30] informa de una mayor incidencia de psicosis entre inmigrantes de primera y segunda generación (cociente de riesgos, RR=2,069 y 1,845; respectivamente); personas de etnia negra-africana (RR=4,891) y afro-caribeña (RR=5,224) en Inglaterra; e inmigrantes del norte de África en Europa (cociente de tasas de incidencia, IRR=2,22). El estrés psicosocial, generado en parte por la discriminación[69-71], puede ser un factor clave del riesgo de psicosis en estas personas[72-74].

Se ha observado activación crónica del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), con altos niveles basales de cortisol (sin estimulación), tras la exposición repetida a factores estresantes sociales, incluso en personas con psicosis[75-78]. Por el contrario, las respuestas del cortisol al despertar y a las tareas que generan estrés social se atenúan en personas con psicosis en comparación con los controles[79-81], ya que los altos niveles basales de cortisol reducen la capacidad del eje HPA para generar una respuesta adecuada al estrés[82-85].

Los pacientes psicóticos que sufrieron abusos graves en la infancia o que fueron inmigrantes presentan una síntesis elevada de dopamina en el estriado asociativo en la edad adulta[86,87]. Selten et al[88] han sugerido que la experiencia prolongada de adversidad y exclusión (que provoca derrota social) afecta al sistema dopaminérgico. En consonancia con esto, Morgan et al[89] plantearon la hipótesis de una vía sociodesarrollativa en la que la exposición a la adversidad y al trauma influye en la respuesta al estrés y en el sistema dopaminérgico, creando una predisposición duradera a la psicosis.

VENTAJAS CLÍNICAS DE UN ENFOQUE DE LA PSICOSIS BASADO EN LA ETIOLOGÍA

La evidencia anterior sugiere que los individuos vulnerables a la psicosis heredan genes que los predisponen a desarrollar un desequilibrio entre la señalización excitatoria (glutamatérgica) e inhibitoria (GABAérgica). Esto resulta en una mayor actividad de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo que se proyectan al estriado.

La señalización anómala de dopamina puede verse exacerbada por tres tipos principales de factores de riesgo ambientales: deterioro del neurodesarrollo, consumo frecuente de sustancias (en particular cannabis) y adversidad social. Además, un neurodesarrollo atípico, que implique una conectividad anómala del glutamato, puede contribuir a síntomas negativos, déficits cognitivos y falta de respuesta al tratamiento con bloqueadores de la dopamina.

Tener en cuenta este modelo etiológico podría permitir a los psiquiatras adoptar un enfoque más personalizado para el tratamiento de la psicosis[2]. Obviamente, a todas las personas con psicosis se les debe ofrecer antipsicóticos. Pero, además, es importante que también se aborden, si es posible, los factores de riesgo subyacentes que desencadenan la psicosis. Si bien reconocemos que un individuo con psicosis puede haber estado expuesto a varios factores de riesgo, y que existen casos en los que no se identifica ningún factor de riesgo, nos centraremos en las características y el tratamiento de aquellos pacientes prototípicos en quienes la exposición a un factor de riesgo en particular parece haber sido crucial para el desarrollo de la psicosis.

Pacientes prototípicos con deterioro del neurodesarrollo

Los pacientes psicóticos que han sufrido daños tempranos del neurodesarrollo tienden a presentar epifenómenos característicos. Estos incluyen anomalías físicas menores y signos neurológicos leves, ambos indicativos de una alteración del desarrollo fetal[90,91]. Muchos presentan un bajo CI premórbido[92]. Esto se observa en pacientes con variantes del número de copias, pero es más frecuentemente poligénico[93], y también puede ser consecuencia de complicaciones obstétricas[94]. Estos pacientes presentan inicio temprano de la enfermedad[95], y más anomalías neurocognitivas[96] y en la RM[33,97,98]. Los pacientes que han estado expuestos a riesgos ambientales tempranos tienen mayor probabilidad de presentar síntomas negativos y un pronóstico desfavorable[99,100].

La Escala de Eventos Obstétricos de Lewis-Murray[101] es una herramienta de 15 ítems para evaluar eventos prenatales y perinatales, especialmente en personas con psicosis. Incluye tres secciones (categorías A, B y C de Lewis). La categoría A abarca factores de riesgo que ocurren durante el embarazo, como infecciones maternas, incompatibilidad Rh, preeclampsia grave, sangrado antes del parto y amenaza de aborto. La categoría B abarca factores de riesgo relacionados con el crecimiento y desarrollo fetal, como parto gemelar, edad gestacional anormal (prematuro, postérmino), bajo peso al nacer (<2.500 g) y anomalías físicas. La categoría C abarca dificultades en el parto, como rotura prematura de membranas, trabajo de parto muy prolongado o muy corto, prolapso del cordón umbilical, cesárea complicada, presentación fetal anormal, uso de fórceps y estancia prolongada en incubadora. Cada evento se puede clasificar como "definido", "equívoco" o "ausente". La evaluación suele basarse en la entrevista con la madre, pero es preferible que se puedan evaluar los registros obstétricos de la paciente. Se recomienda el uso de esta herramienta en la práctica clínica para identificar a personas con psicosis que probablemente hayan sufrido deterioro del neurodesarrollo.

Estos pacientes también deben someterse a RM y evaluación neuropsicológica. Los déficits cognitivos suelen asociarse con una mala respuesta a los antipsicóticos y con la designación de resistencia al tratamiento[102], al igual que las anomalías estructurales cerebrales[103,104]. Los pacientes resistentes al tratamiento no presentan el característico exceso dopaminérgico estriatal en las tomografías PET ni en las RM sensibles a la neuromelanina. En cambio, pueden mostrar un aumento de glutamato en la corteza cingulada anterior[21,22]. Por lo tanto, no sorprende que no respondan a los bloqueadores dopaminérgicos convencionales.

Los pacientes psicóticos con daño del neurodesarrollo deben recibir rehabilitación cognitiva[101,106] para maximizar su función intelectual, y apoyo comunitario firme para ayudarles a desenvolverse en las complejidades de la sociedad, como la obtención de prestaciones sociales, o la gestión de su dinero[107]. El apoyo a los cuidadores familiares es fundamental. Se debe considerar la clozapina al inicio de la psicosis, por ejemplo, a través de los servicios de intervención temprana[108,109].

Pacientes prototípicos con consumo frecuente de sustancias

Los pacientes que desarrollan psicosis tras un consumo frecuente de sustancias presentan un perfil diferente al de aquellos que sufrieron daño del neurodesarrollo. Suelen tener un buen funcionamiento social y académico premórbido, y un CI premórbido promedio o alto[110,111]. Además, acuden a los servicios clínicos antes que los pacientes psicóticos que no consumen sustancias[112]; y al inicio, sus RM generalmente no muestran evidencia de daño en el neurodesarrollo[113]. Su pronóstico depende de si continúan o interrumpen el consumo de drogas[55,114].

Para la detección de consumo de cannabis en los últimos 6 meses, se puede sugerir el Test de Identificación de Trastornos por Consumo de Cannabis - Revisado (CUDIT-R)[115] en la práctica clínica. Esta herramienta está diseñada para la autoadministración e incluye ocho ítems. El Cuestionario de Experiencias con Cannabis (CEQ)[116], cuya versión original incluye 56 ítems (mientras que las versiones abreviadas incluyen 42 o 14 ítems), puede utilizarse para una evaluación más exhaustiva de las experiencias relacionadas con el consumo de cannabis. El ASSIST (Cuestionario de Detección de Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias)[117], que incluye ocho preguntas sobre el consumo de diversas sustancias, puede recomendarse para una detección más amplia del consumo de drogas. Además, se pueden utilizar análisis específicos de orina o sangre para identificar el consumo de diversas sustancias.

La elección del antipsicótico influye en la probabilidad de que los pacientes con abuso de sustancias recaigan en el consumo de drogas. Los pacientes con dependencia de sustancias presentan bajos niveles de dopamina en el estriado ventral, lo que exacerba el impulso de consumir sustancias. El deseo compulsivo, por ejemplo, de consumir cannabis, puede verse exacerbado por los antipsicóticos, que provocan un bloqueo significativo del receptor D2[118]. Los agonistas parciales del receptor D2, como el aripiprazol y la cariprazina, se asocian con un mejor pronóstico[118]. La ayuda farmacológica con un preparado como Sativex (que contiene dosis bajas de THC y cannabidiol en aerosol) para tratar los síntomas de la abstinencia también puede ser útil, especialmente dado el potencial de la abstinencia de cannabis para precipitar o exacerbar los síntomas de la psicosis[119].

Los pacientes con psicosis asociada al consumo de sustancias suelen quedar desatendidos entre los servicios psiquiátricos a los de tratamiento de adicciones. Por lo tanto, Di Forti et al[120] establecieron una clínica especializada para pacientes psicóticos que consumen cannabis, la cual ofrece terapia individualizada con entrevista motivacional y apoyo, así como la participación en un grupo de pares semanal. Se observó una reducción de la dependencia, con un 74% de los participantes que lograron la abstinencia y un 70% que regresaron al trabajo o a los estudios.

Pacientes prototípicos con antecedentes de adversidad social

El maltrato infantil se asocia con síntomas positivos y depresivos más graves; la negligencia se relaciona con síntomas negativos más graves[121]; y tanto el maltrato como la negligencia se asocian con un funcionamiento social deficiente[122].

La lista de verificación de Trauma y Eventos Vitales (TALE)[123] es una escala de 20 ítems que abarca el abuso físico/sexual, la negligencia emocional, el acoso escolar, la sensación de inseguridad en la infancia, las experiencias inusuales (voces, visiones) y el malestar derivado del contacto con los servicios de salud mental (contención, agresión). Se puede sugerir su uso en la práctica clínica para identificar a aquellos pacientes psicóticos que tienen antecedentes de trauma.

El tratamiento dirigido a pacientes psicóticos que han sufrido adversidades en la infancia se encuentra en una etapa temprana. Se han realizado ensayos con terapia cognitivo-conductual (TCC) centrada en el trauma y desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares (EMDR)[124,125]. Estos ensayos se basan en la hipótesis de que el tratamiento de los síntomas del TEPT puede no solo mejorarlos, sino también la psicosis relacionada. De hecho, la disociación ejerce presión sobre la percepción de la realidad y puede alterar la capacidad de un individuo para distinguir las intrusiones postraumáticas como tales, externalizándolas en forma de anomalía perceptiva. Esto plantea la interesante posibilidad de que abordar el mecanismo también puede mejorar el resultado. Los resultados preliminares de estos ensayos son muy alentadores[126].

En los últimos años, gran parte de la investigación se ha centrado en una vía afectiva hacia la psicosis. Este modelo postula que las personas expuestas a la adversidad social a menudo desarrollan bajo estado de ánimo y ansiedad, lo que a su vez las hace vulnerables a desarrollar delirios y alucinaciones[127]. Las personas con psicosis tras la adversidad social pueden presentar niveles significativos de depresión y ansiedad, que pueden ser suficientes para afectar la percepción de la realidad y precipitar el inicio o la recaída[128,129]. Por lo tanto, en personas con trauma y psicosis, el bajo estado de ánimo y la ansiedad –incluso a nivel subdiagnóstico– deben evaluarse cuidadosamente y tratarse no solo con TCC, sino también con antidepresivos cuando sea apropiado, junto con antipsicóticos.

Exposición a diversos factores de riesgo

Los clínicos reconocerán a los pacientes de riesgo prototípicos que hemos descrito anteriormente, pero también señalarán que muchos pacientes con psicosis han estado expuestos a diversos factores de riesgo. Estos pueden ser del mismo tipo (p. ej., quienes nacieron prematuramente pueden haber sufrido asfixia y otras complicaciones perinatales; o quienes sufrieron abusos en la infancia pueden haber padecido acoso escolar durante la adolescencia, así como experiencias adversas en la vida adulta). Sin embargo, las personas también pueden haber estado expuestas a diferentes tipos de factores de riesgo. Por ejemplo, quienes experimentaron adversidades en el hogar durante la infancia pueden tender, en la adolescencia, a formar parte de pandillas callejeras y consumir sustancias[130]. En ese caso, compartirán algunas características tanto del grupo con adversidades en la infancia como del grupo con problemas de consumo de sustancias.

Los pacientes expuestos a diversos factores de riesgo merecen una atención terapéutica específica para cada uno de ellos, del mismo modo que los cardiólogos abordan varios factores de riesgo de la EAC, como hiperlipidemia, tabaquismo y falta de ejercicio, en un mismo individuo. Esta situación requiere un enfoque flexible e integral, donde las prioridades del tratamiento se establezcan jerárquicamente según la característica predominante (p. ej., se podría priorizar el tratamiento del abuso de sustancias y abordar las consecuencias de la adversidad social una vez que este cese o disminuya significativamente).

Por supuesto, al considerar los efectos de diversos factores de riesgo ambientales, es importante recordar que muchos pacientes con psicosis tienen una predisposición genética a la enfermedad. Diversos estudios han examinado la relación entre el riesgo genético y el ambiental. Por ejemplo, el riesgo genético de esquizofrenia y el consumo excesivo de cannabis parecen actuar como factores de riesgo independientes para la psicosis. Muchas personas con un alto riesgo poligénico de esquizofrenia desarrollan psicosis sin haber consumido cannabis, mientras que otras con un riesgo poligénico bajo solo desarrollan psicosis tras un consumo muy elevado de cannabis. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, ambos factores se combinan para elevar el umbral de aparición de la psicosis[53].

Los cambios epigenéticos, especialmente la metilación del ADN, pueden ayudar a esclarecer cómo la exposición a más de un factor de riesgo contribuye al desarrollo de la psicosis[131]. Por ejemplo, las personas expuestas a adversidades en la infancia tienen mayor probabilidad de abusar del cannabis y, posteriormente, de desarrollar psicosis. Un estudio en curso examina si esta susceptibilidad a los efectos psicotrópicos del cannabis está mediada por los cambios en la metilación que se producen tras las adversidades en la infancia[132].

VENTAJAS PARA LA INVESTIGACIÓN

Además de permitir la individualización del tratamiento, la adopción de un enfoque etiológico también debería facilitar la

investigación, ya que la estrategia habitual de estudiar a todos los pacientes diagnosticados con esquizofrenia según los criterios del DSM-5 o la CIE-11 genera heterogeneidad en la muestra, al incluir pacientes cuyas psicosis se deben a factores de riesgo muy diferentes. Es probable que, por ejemplo, las características neuropsicológicas o de neuroimagen de los pacientes con deterioro del neurodesarrollo queden enmascaradas al agruparse con pacientes con los que tienen poca relación etiológica. Una estrategia de investigación más productiva sería identificar pacientes prototípicos cuya psicosis parezca deberse predominantemente a un factor de riesgo específico y, posteriormente, estudiar las características psicológicas y biológicas de estos pacientes. Esto también facilitaría la investigación de los mecanismos subyacentes, vinculando un factor de riesgo específico con el trastorno y permitiendo explorar cómo altera la evolución clínica y el pronóstico.

Esta estrategia también podría dar lugar a ensayos clínicos más productivos. Ya hemos visto cómo la TCC para pacientes psicóticos con síntomas de TEPT ha demostrado ser muy eficaz[124], mientras que su efectividad para la psicosis en general sigue siendo objeto de debate. Otro posible enfoque surge de la evidencia de que las anomalías glutamatérgicas pueden ser particularmente importantes en pacientes con deterioro del neurodesarrollo, quienes, como hemos visto, tienen más probabilidades de ser diagnosticados como resistentes al tratamiento. Los fármacos glutamatérgicos se han probado repetidamente en ensayos con pacientes psicóticos en general, sin éxito. Podría ser más productivo examinar su eficacia en pacientes con evidencia de deterioro del neurodesarrollo, con esquizofrenia resistente al tratamiento, o en aquellos que presentan anomalías glutamatérgicas detectadas mediante espectroscopia de resonancia magnética.

Estos enfoques pueden respaldarse mediante el uso de ensayos de plataforma[133], diseñados para probar varios tratamientos potenciales diferentes utilizando una condición de control común. Los ensayos de plataforma permiten estratificar a los participantes según su exposición a diferentes factores de riesgo, lo que posibilita la investigación de los efectos diferenciales del tratamiento en subgrupos predefinidos. A medida que se acumula evidencia, se pueden eliminar o añadir ramas del estudio (si no se observa ningún efecto). De este modo, los ensayos de plataforma ofrecen un método eficiente para probar tratamientos dirigidos en pacientes psicóticos expuestos a diferentes factores de riesgo, abordando la heterogeneidad que puede enmascarar los efectos en los ensayos convencionales.

Es importante considerar que la importancia de los factores de riesgo individuales para la psicosis puede variar tanto geográfica como temporalmente. La prevalencia variable de diferentes factores de riesgo, como el abuso de sustancias, en distintos contextos geográficos y temporales sugiere que el perfil clínico y biológico de la psicosis puede no ser constante en todos los países ni en todas las épocas; más bien, puede reflejar la frecuencia de los diferentes factores de riesgo en cada situación específica. Por lo tanto, los investigadores no deberían esperar necesariamente que la psicosis en países de bajos ingresos tenga las mismas características que en países de altos ingresos.

ABRIENDO LA PUERTA A LA PREVENCIÓN

Los enfoques preventivos son comunes en medicina y a menudo implican la implementación de estrategias para limitar la exposición a un factor de riesgo específico. La prevención universal (es decir, las intervenciones dirigidas a la población general) ha demostrado ser valiosa: un ejemplo es la exitosa campaña de salud pública para reducir el tabaquismo en muchas sociedades occidentales.

Centrarse en los factores de riesgo causales de la psicosis podría orientar dichos programas. Así, en el caso de las anomalías del neurodesarrollo, esto podría implicar mejorar la atención pre- y perinatal o aumentar el acceso a los servicios de planificación familiar para reducir el riesgo de complicaciones durante el embarazo y parto.

En muchos países, el aumento en la frecuencia y potencia del consumo de cannabis ha ido acompañado de informes sobre un incremento en la incidencia de psicosis[134]. Podrían utilizarse políticas de salud pública para reducir estos daños. Su implementación resulta compleja, dada la influencia del mercado ilegal de cannabis y la rápida expansión de su distribución comercial, pero son sumamente necesarias. Algunas intervenciones escolares han demostrado que es posible mejorar las actitudes de los jóvenes hacia las sustancias y la salud mental. Islandia es uno de los pocos países que ha implementado con éxito esta estrategia a nivel nacional[135].

Hasta donde sabemos, no se han realizado ensayos preventivos universales para demostrar el impacto de la disminución de la exposición a factores de riesgo, específicamente para reducir la incidencia de psicosis[136]. Sin embargo, se llevó a cabo un ensayo controlado aleatorizado con 13.035 adolescentes en Bihar, India, para evaluar si una intervención de promoción de la salud podía mejorar el clima emocional en 75 escuelas. Ocho meses después, los niños que recibieron la intervención reportaron un clima emocional considerablemente mejor en sus escuelas que los niños del grupo control, así como mejoras en la depresión, el acoso escolar y la violencia[137]. Aprovechando el éxito de ese ensayo, los profesionales de salud mental en Tokio convencieron al gobierno municipal para que probara una intervención similar en cuatro distritos[138].

En el ámbito médico, se suelen implementar estrategias más selectivas (es decir, intervenciones dirigidas a grupos en riesgo debido a factores específicos). Un método evidente para abordar el riesgo del neurodesarrollo implicaría garantizar que las madres con psicosis reciban una atención prenatal óptima y una supervisión estricta durante el parto, para que el bebé genéticamente susceptible no se exponga a un trabajo de parto prolongado ni a hipoxia. Del mismo modo, reducir el consumo de sustancias en personas que ya las consumen mediante un tratamiento eficaz para la adicción podría disminuir el riesgo de desarrollar psicosis. Finalmente, en casos identificados de maltrato infantil, se pueden utilizar intervenciones familiares para mejorar las prácticas de crianza[139].

CONCLUSIÓN

Un enfoque limitado a la medicación antipsicótica es insuficiente para abordar la complejidad de la psicosis, que surge de la interacción entre la vulnerabilidad genética y los factores de riesgo ambientales. Al identificar y abordar las exposiciones causales específicas que contribuyen al inicio y mantenimiento de la psicosis, los clínicos e investigadores pueden comprender mejor la heterogeneidad en el inicio del trastorno, su presentación y sus resultados.

Reconocer que estos distintos factores de riesgo probablemente converjan en mecanismos dopaminérgicos comunes, pero que se asocian con diferentes perfiles clínicos y biológicos, respalda la necesidad de intervenciones más personalizadas y basadas en mecanismos. La integración del tratamiento farmacológico con

intervenciones psicológicas y sociales adaptadas al historial de riesgo de cada individuo no solo promete mejorar los resultados clínicos, sino que también proporciona un marco para desarrollar estrategias preventivas dirigidas a reducir la exposición a factores de riesgo modificables.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a sus pacientes por compartir sus historias. R.M. Murray recibe apoyo del Centro de Investigación Biomédica del South London and Maudsley NHS Foundation Trust, la Fundación Maudsley, el Consejo de Investigación Médica, el programa Horizonte Europa y el Psychiatry Research Trust. D. Oliver recibe apoyo del Centro de Investigación Biomédica y de la Salud NIHR, de Oxford.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019;394:939-51.
2. Maj M, van Os J, De Hert M et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. World Psychiatry 2021;20:4-22.
3. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. Br J Psychiatry 2017;211:350-8.
4. Siskind D, Orr S, Sinha S et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2022;220:115-20.
5. O'Gara PT. The COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial: can we deliver on its promise? J Am Coll Cardiol 2010;55:1359-61.
6. Di Forti M, Lappin J, Murray R. Risk factors for schizophrenia – all roads lead to dopamine. Eur Neuropsychopharmacol 2007(Suppl. 2):S101-7.
7. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III –the final common pathway. Schizophr Bull 2009;35:549-62.
8. Howes OD, Kambeitz J, Kim E et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. Arch Gen Psychiatry 2012;69:776-86.
9. Jauhar S, Nour MM, Veronese M et al. A test of the transdiagnostic dopamine hypothesis of psychosis using positron emission tomographic imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017;74:1206-13.
10. Howes OD, Shatalina E. Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance. Biol Psychiatry 2022;92:501-13.
11. Grace AA, Gomes FV. The circuitry of dopamine system regulation and its disruption in schizophrenia: insights into treatment and prevention. Schizophr Bull 2019;45:148-57.
12. Heinz A, Murray GK, Schlagenhauf F et al. Towards a unifying cognitive, neurophysiological, and computational neuroscience account of schizophrenia. Schizophr Bull 2019;45:1092-100.
13. Haarsma J, Knolle F, Griffin JD et al. Influence of prior beliefs on perception in early psychosis: effects of illness stage and hierarchical level of belief. J Abnorm Psychol 2020;129:581-98.
14. Corlett PR, Fraser KM. 20 years of aberrant salience in psychosis: what have we learned? Am J Psychiatry 2025;182:819-29.
15. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:8104-9.
16. Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. Mol Psychiatry 2019;24:1502-12.
17. Cassidy CM, Zucca FA, Girgis RR et al. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116:5108-17.
18. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. Isr J Psychiatry Relat Sci 2010;47:4-16.
19. McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. Mol Psychiatry 2023;28:1902-18.
20. Moghaddam B, Krystal JH. Capturing the angel in "angel dust": twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists in animals and humans. Schizophr Bull 2012;38:942-9.
21. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 2014;169:1203-10.
22. Demjaha A, Egerton A, Murray RM et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. Biol Psychiatry 2014;75:e11-3.
23. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature 2022;604:502-8.
24. Rodriguez V, Alameda L, Quattrone D et al. Use of multiple polygenic risk scores for distinguishing schizophrenia-spectrum disorder and affective psychosis categories in a first-episode sample; the EU-GEI study. Psychol Med 2023;53:3396-405.
25. Richards AL, Fenner E, Clifton NE et al. Effects of shared and nonshared schizophrenia and bipolar disorder alleles on cognition and educational attainment in the UK Biobank. Biol Psychiatry Glob Open Sci 2025;5:100601.
26. Murray RM, Sham P, van Os J et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder Schizophr Res 2004;71:405-16.
27. Owen M, O'Donovan M. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. World Psychiatry 2017;16:227-35.
28. Sportelli L, Eisenberg DP, Passiatore R et al. Dopamine signalling enriched striatal gene set predicts striatal dopamine synthesis and physiological activity in vivo. Nat Commun 2024;15:3342.
29. Rogdaki M, Devroye C, Ciampoli M et al. Striatal dopaminergic alterations in individuals with copy number variants at the 22q11.2 genetic locus and their implications for psychosis risk: a [18F]-DOPA PET study. Mol Psychiatry 2023;28:1995-2006.
30. Aymerich C, De Prisco M, Melillo A et al. Evidence-based atlas of risk and protective factors for psychotic disorders: an umbrella review to inform personalized prognosis and prevention. World Psychiatry 2026;25:427-43.
31. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry 2002;159:1080-92.
32. Davies C, Segre G, Estradé A et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020;7:399-410.
33. Vanes LD, Murray RM, Nosarti C. Adult outcome of preterm birth: implications for neurodevelopmental theories of psychosis. Schizophr Res 2022;247:41-54.
34. Costas-Carrera A, Garcia-Rizo C, Bitanihirwe B et al. Obstetric complications and brain imaging in schizophrenia: a systematic review. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2020;5:1077-84.
35. Merritt K, Luque Laguna P, Sethi A et al. The impact of cumulative obstetric complications and childhood trauma on brain volume in young people with psychotic experiences. Mol Psychiatry 2023;28:3688-97.
36. Mednick SA, Mura E, Schulsinger F et al. Perinatal conditions and infant development in children with schizophrenic parents. Soc Biol 1971;18:S103-13.
37. Stefanis N, Frangou S, Yakeley J et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. Biol Psychiatry 1999;46:697-702.
38. Wortinger LA, Engen K, Barth C et al. Asphyxia at birth affects brain structure in patients on the schizophrenia-bipolar disorder spectrum and healthy participants. Psychol Med 2022;52:1050-9.
39. Froudist-Walsh S, Bloomfield MA, Veronese M et al. The effect of perinatal brain injury on dopaminergic function and hippocampal volume in adult life. Elife 2017;6:e29088.
40. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. Neuropsychopharmacology 2000;23:223-39.
41. Lodge DJ, Grace AA. Hippocampal dysfunction and disruption of dopamine system regulation in an animal model of schizophrenia. Neurotox Res 2008;14:97-104.
42. Kepinska A, Iyegbe C, Vernon AC et al. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918-1919 Spanish influenza pandemic: mechanisms of psychosis risk. Front Psychiatry 2020;11:72.
43. Short SJ, Lubach GR, Karasin AI et al. Maternal influenza infection during pregnancy impacts postnatal brain development in the rhesus monkey. Biol Psychiatry 2010;67:965-73.

44. Meyer U, Feldon J, Schedlowski M et al. Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. Neurosci Biobehav Rev 2005;29:913-47.
45. Oliver D, Chesney E, Cullen AE et al. Exploring causal mechanisms of psychosis risk. Neurosci Biobehav Rev 2024;162:105699.
46. Meyer U, Feldon J, Fatemi SH. In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders. Neurosci Biobehav Rev 2009;33:1061-79.
47. Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW et al. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. J Neurosci 2003;23:297-302.
48. Howes OD, Onwordi EC. The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. Mol Psychiatry 2023;28:1843-56.
49. Chen CK, Lin SK, Sham PC et al. Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis. Psychol Med 2003;33:1407-14.
50. McKetin R, Baker AL, Dawe S et al. Differences in the symptom profile of methamphetamine-related psychosis and primary psychotic disorders. Psychiatry Res 2017;251:349-54.
51. Myran DT, Pugliese M, Roberts RL et al. Association between non-medical cannabis legalization and emergency department visits for cannabis-induced psychosis. Mol Psychiatry 2023;28:4251-60.
52. 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.
53. Austin-Zimmerman I, Spinazzola E, Quattrone D et al. The impact of schizophrenia genetic load and heavy cannabis use on the risk of psychotic disorder in the EU-GEI case-control and UK Biobank studies. Psychol Med 2024;54:4160-72.
54. 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.
55. Schoeler T, Monk A, Sami MB et al. Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2016;3:215-25.
56. Iversen L. Cannabis and the brain. Brain 2003;126:1252-70.
57. Solinas M, Melis M. Developmental exposure to cannabis compromises dopamine system function and behavior. Curr Opin Behav Sci 2024;59:101442.
58. Morrison PD, Zois V, McKeown DA et al. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. Psychol Med 2009;39:1607-16.
59. Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S et al. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. Arch Gen Psychiatry 2009;66:442-51.
60. Stokes PR, Mehta MA, Curran HV et al. Can recreational doses of THC produce significant dopamine release in the human striatum? Neuroimage 2009;48:186-90.
61. Barkus E, Morrison PD, Vuletic D et al. Does intravenous Δ9-tetrahydrocannabinol increase dopamine release? A SPET study. J Psychopharmacol 2011;25:1462-8.
62. Ahrens J, Ford SD, Schaefer B et al. Convergence of cannabis and psychosis on the dopamine system. JAMA Psychiatry 2025;82:609-17.
63. 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.
64. Dragioti E, Radua J, Solmi M et al. Global population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for mental disorders: a meta-umbrella systematic review. Mol Psychiatry 2022;27:3510-9.
65. Williams J, Bucci S, Berry K et al. Psychological mediators of the association between childhood adversities and psychosis: a systematic review. Clin Psychol Rev 2018;65:175-96.
66. Bloomfield MA, Chang T, Woodl MJ et al. Psychological processes mediating the association between developmental trauma and specific psychotic symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2021;6:107-23.
67. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. Schizophr Bull 2013;39:740-7.
68. Stilo SA, Gayer-Anderson C, Beards S et al. Further evidence of a cumulative effect of social disadvantage on risk of psychosis. Psychol Med 2017; 47:913-24.
69. Oduola S, Das-Munshi J, Bourque F et al. Change in incidence rates for psychosis in different ethnic groups in south London: findings from the Clinical Record Interactive Search-First Episode Psychosis (CRIS-FEP) study. Psychol Med 2021;51:300-9.
70. Boydell J, van Os J, McKenzie K et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. BMJ 2001;323:1336-8.
71. Bosqui TJ, Hoy K, Shannon C. A systematic review and meta-analysis of the ethnic density effect in psychotic disorders. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2014;49:519-29.
72. Anglin DM, Ereshefsky S, Klaunig MJ et al. From womb to neighborhood: a racial analysis of social determinants of psychosis in the United States. Am J Psychiatry 2021;178:599-610.
73. Selten JP, Schalbroeck R, Booij J. The interaction between social determinants of schizophrenia and brain dopamine circuitry. World Psychiatry 2025;24:191-2.
74. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. The social determinants of mental health and disorder: evidence, prevention and recommendations. World Psychiatry 2024;23:58-90.
75. Shah JL, Malla AK. Much ado about much: stress, dynamic biomarkers and HPA axis dysregulation along the trajectory to psychosis. Schizophr Res 2015;162:253-60.
76. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM et al. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2014;49:187-206.
77. Hubbard DB, Miller BJ. Meta-analysis of blood cortisol levels in individuals with first-episode psychosis. Psychoneuroendocrinology 2019;104:269-75.
78. Misiak B, Pruessner M, Samochowiec J et al. A meta-analysis of blood and salivary cortisol levels in first-episode psychosis and high-risk individuals. Front Neuroendocrinol 2021;62:100930.
79. Berger M, Kraeuter AK, Romanik D et al. Cortisol awakening response in patients with psychosis: systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2016;68:157-66.
80. Ciufolini S, Dazzan P, Kempton MJ et al. HPA axis response to social stress is attenuated in schizophrenia but normal in depression: evidence from a meta-analysis of existing studies. Neurosci Biobehav Rev 2014;47:359-68.
81. Dauvermann MR, Donohoe G. Cortisol stress response in psychosis from the high-risk to the chronic stage: a systematic review. Ir J Psychol Med 2019;36:305-15.
82. Zorn JV, Schür RR, Boks MP et al. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2017;77:25-36.
83. Pruessner M, Béchard-Evans L, Boekestyn L et al. Attenuated cortisol response to acute psychosocial stress in individuals at ultra-high risk for psychosis. Schizophr Res 2013;146:79-86.
84. Pruessner M, Cullen AE, Aas M et al. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: an update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. Neurosci Biobehav Rev 2017;73:191-218.
85. Murphy F, Nasa A, Cullinane D et al. Childhood trauma, the HPA axis and psychiatric illnesses: a targeted literature synthesis. Front Psychiatry 2022; 13:748372.
86. Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. Schizophr Res 2016;176:171-6.
87. Egerton A, Howes OD, Houle S et al. Elevated striatal dopamine function in immigrants and their children: a risk mechanism for psychosis. Schizophr Bull 2017;43:293-301.
88. Selten JP, van Os J, Cantor-Graae E. The social defeat hypothesis of schizophrenia: issues of measurement and reverse causality. World Psychiatry 2016;15:294-5.
89. Morgan C, Charalambides M, Hutchinson G et al. Migration, ethnicity, and psychosis: toward a sociodevelopmental model. Schizophr Bull 2010; 36:655-64.
90. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 2007;89:72-85.
91. Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. Br J Psychiatry 2002;181(Suppl. 43):s50-7.
92. Jones P, Rodgers B, Murray R et al. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet 1994;344:1398-402.
93. Legge SE, Cardno AG, Allardyce J et al. Associations between schizophrenia polygenic liability, symptom dimensions, and cognitive ability in schizophrenia. JAMA Psychiatry 2021;78:1143-51.
94. Wortinger LA, Engen K, Barth C et al. Obstetric complications and intelligence in patients on the schizophrenia-bipolar spectrum and healthy participants. Psychol Med 2020;50:1914-22.
95. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. Psychol Med 2016;46:3231-40.

96. Amoretti S, Rabelo-da-Ponte FD, Garriga M et al. Obstetric complications and cognition in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2022;52:2874-84.
97. Costas-Carrera A, Verdolini N, Garcia-Rizo C et al. Difficulties during delivery, brain ventricle enlargement and cognitive impairment in first episode psychosis. Psychol Med 2024;54:1339-49.
98. Alvir JM, Woerner H, Gunduz H et al. Obstetric complications predict treatment response in first-episode schizophrenia. Psychol Med 1999;29:621-7.
99. Forte MF, Oliva V, De Prisco M et al. Obstetric complications and psychopathology in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2024;167:105913.
100. Kravariti E, Demjaha A, Zanelli J et al. Neuropsychological function at first episode in treatment-resistant psychosis: findings from the ÆSOP-10 study. Psychol Med 2018;49:2100-10.
101. Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. J Psychiatr Res 1987;21:413-21.
102. Millgate E, Hide O, Lawrie SM et al. Neuropsychological differences between treatment-resistant and treatment-responsive schizophrenia: a meta-analysis. Psychol Med 2022;52:1-13.
103. Mouchlianitis E, McCutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. Lancet Psychiatry 2016;3:451-63.
104. Vita A, Minelli A, Barlati S et al. Treatment-resistant schizophrenia: genetic and neuroimaging correlates. Front Pharmacol 2019;10:402.
105. 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.
106. Lejeune JA, Northrop A, Kurtz MM. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: efficacy and the role of participant and treatment factors. Schizophr Bull 2021;47:997-1006.
107. Hassiotis A, Ukoumunne OC, Byford S et al. Intellectual functioning and outcome of patients with severe psychotic illness randomised to intensive case management. Report from the UK700 trial. Br J Psychiatry 2001;178:166-71.
108. Casetta C, Santosh P, Bayley R et al. CLEAR -clozapine in early psychosis: study protocol for a multi-centre, randomised controlled trial of clozapine vs other antipsychotics for young people with treatment resistant schizophrenia in real world settings. BMC Psychiatry 2024;24:122.
109. Correll CU. Clozapine: past, present and future. World Psychiatry 2025; 24:153-4.
110. Ferraro L, Russo M, O'Connor J et al. Cannabis users have higher premorbid IQ than other patients with first onset psychosis. Schizophr Res 2013;150:129-35.
111. Ferraro L, Di Forti M, La Barbera D et al. Cognitive presentation at psychosis onset through premorbid deterioration and exposure to environmental risk factors. Psychol Med 2025;55:e12.
112. Di Forti M, Sallis H, Allegri F et al. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. Schizophr Bull 2014;40:1509-17.
113. Malchow B, Hasan A, Fusar-Poli P et al. Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013;263:3-13.
114. Schoeler T, Petros N, Di Forti M et al. Association between continued cannabis use and risk of relapse in first-episode psychosis: a quasi-experimental investigation within an observational study. JAMA Psychiatry 2016;73:1173-9.
115. Coelho SG, Hendershot CS, Quilty LC et al. Screening for cannabis use disorder among young adults: sensitivity, specificity, and item-level performance of the Cannabis Use Disorders Identification Test -Revised. Addict Behav 2024;148:107859.
116. Barkus EJ, Stirling J, Hopkins RS et al. Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. Psychopathology 2006; 39:175-8.
117. Public Health England. ASSIST-Lite screening tool: how to use. www.gov.uk.
118. Mustonen A, Taipale H, Denissoff A et al. Real-world effectiveness of antipsychotic medication in relapse prevention after cannabis-induced psychosis. Br J Psychiatry 2026;228:317-23.
119. Chesney E, Reilly TJ, Scott F et al. Psychosis associated with cannabis withdrawal: systematic review and case series. Br J Psychiatry 2024; doi: 10.1192/bjp.2024.175.
120. Di Forti M, Bond BW, Spinazzola E et al. A proof-of-concept analysis of data from the first NHS clinic for young adults with comorbid cannabis use and psychotic disorders. BJPsych Open 2024;11:e1.
121. Alameda L, Christy A, Rodriguez V et al. Association between specific childhood adversities and symptom dimensions in people with psychosis: systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2021;47:975-85.
122. Christy A, Cavero D, Navajeeva S et al. Association between childhood adversity and functional outcomes in people with psychosis: a meta-analysis. Schizophr Bull 2023;49:285-96.
123. Carr S, Hardy A, Fornells-Ambrojo M. The Trauma and Life Events (TALE) checklist: development of a tool for improving routine screening in people with psychosis. Eur J Psychotraumatol 2018;9:1512265.
124. Peters E, Hardy A, Dudley R et al. Multisite randomised controlled trial of trauma-focused cognitive behaviour therapy for psychosis to reduce post-traumatic stress symptoms in people with co-morbid post-traumatic stress disorder and psychosis, compared to treatment as usual: study protocol for the STAR (Study of Trauma And Recovery) trial. Trials 2022;23: 429.
125. Varese F, Sellwood W, Aseem S et al. Eye movement desensitization and reprocessing therapy for psychosis (EMDRp): protocol of a feasibility randomized controlled trial with early intervention service users. Early Interv Psychiatry 2021;15:1224-33.
126. Varese F, Sellwood W, Pulford D et al. Trauma-focused therapy in early psychosis: results of a feasibility randomized controlled trial of EMDR for psychosis (EMDRp) in early intervention settings. Psychol Med 2024; 54:874-85.
127. van Os J, Pries LK, ten Have M et al. Evidence, and replication thereof, that molecular-genetic and environmental risks for psychosis impact through an affective pathway. Psychol Med 2022;52:1910-22.
128. Alameda L, Conus P, Ramain J et al. Evidence of mediation of severity of anxiety and depressive symptoms between abuse and positive symptoms of psychosis. J Psychiatr Res 2022;150:353-9.
129. Alameda L, Golay P, Baumann PS et al. Mild depressive symptoms mediate the impact of childhood trauma on long-term functional outcome in early psychosis patients. Schizophr Bull 2017;43:1027-35.
130. Trotta G, Rodriguez V, Quattrone D et al. Cannabis use as a potential mediator between childhood adversity and first-episode psychosis: results from the EU-GEI case-control study. Psychol Med 2023;53:7375-84.
131. Binder EB. Dissecting the molecular mechanisms of gene x environment interactions: implications for diagnosis and treatment of stress-related psychiatric disorders. Eur J Psychotraumatol 2018;8(Suppl. 5):1412745.
132. Alameda L, Liu Z, Sham PC et al. Exploring the mediation of DNA methylation across the epigenome between childhood adversity and first episode of psychosis – findings from the EU-GEI study. Mol Psychiatry 2023;28:2095-106.
133. Burke T. Platform trials: the future of medical research? Lancet Respir Med 2023;11:232-3.
134. Murray RM, Paparelli A, Di Forti M et al. The rising tide of drug-induced psychosis. Neuropsychiatr 2026;40:87-92.
135. Kristjansson AL, Mann MJ, Sigfusson J et al. Development and guiding principles of the Icelandic model for preventing adolescent substance use. Health Promot Pract 2020;21:62-9.
136. Brodeur S, Oliver D, Ahmed MS et al. Why we need to pursue both universal and targeted prevention to reduce the incidence of affective and psychotic disorders: systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2024;161:105669.
137. Shinde S, Weiss H, Varghese B et al. Promoting school climate and health outcomes with the SEHER multi-component secondary school intervention in Bihar, India: a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2018;392:2465-77.
138. Nishida A. Evaluation of the effectiveness of school climate intervention. https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000065628.
139. Fang Z, Barlow J, Zhang C. Parenting programs that address physical abuse in childhood for families of children with developmental disabilities in mainland China. Systematic review and meta-regression. Trauma Violence Abuse 2022;23:457-75.

DOI:10.1002/wps.70079

ARTÍCULO ESPECIAL

La experiencia vivida de personas trans: una revisión ascendente coescrita con expertos por experiencia y académicos

Paolo Fusar-Poli[1-4], Andrés Estradé[1], René Rosfort[5], Annemijn van der Schaar[6], Jordan Searle-Barnes[7], Matthew Jackman[8], Parth Sharma[9], Aqsa Shaikh[10], Vanessa Lacey[11], Sameera M. Jahagirdar[12], Anu Savio Thelly[13], Giovanni Stanghellini[14,15], Cecilia Maria Esposito[16], Milena Mancini[17], Ilaria Bonoldi[1], Stefano Damiani[2], Elisa Figazzolo[1,2], Giorgia Torta[2], Andrea De Micheli[1,3], Laura Fusar-Poli[2,18], Ilaria Basadonne[2], Samuele Cortese[19-23], Dong Keon Yon[24], Giovanni Castellini[25], Mario Maj[26]

[1]Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, King's College London, London, UK; [2]Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; [3]OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; [4]Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany; [5]S. Kierkegaard Research Centre, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; [6]University of Humanistic Studies, Utrecht, The Netherlands; [7]Department of Social Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; [8]Centre for Disability Research and Policy, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; [9]Sangath India, Goa, India; [10]Hamdard Institute of Medical Sciences and Research, New Delhi, India; [11]Gendercare Ireland, Waterford, Ireland; [12]West Middlesex University Hospital, Chelsea and Westminster NHS Trust, London, UK; [13]Department of Palliative Medicine, Mahatma Gandhi Medical College and Research Institute, Sri Balaji Vidyapeeth, Puducherry, India; [14]Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; [15]D. Portales University, Santiago, Chile; [16]Department of Neurosciences and Mental Health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; [17]Department of Psychology, University of Chieti and Pescara "G. d'Annunzio", Chieti, Italy; [18]IRCCS Maugeri, Pavia, Italy; [19]Developmental EPI (Evidence synthesis, Prediction, Implementation) Lab, Centre for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK; [20]Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; [21]Hampshire and Isle of Wight Healthcare NHS Foundation Trust, Southampton, UK; [22]Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York University Child Study Center, New York City, NY, USA; [23]Department of Precision and Regenerative Medicine -Jonic Area, University of Bari "Aldo Moro", Bari, Italy; [24]Department of Pediatrics, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, South Korea; [25]Psychiatric Unit, Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; [26]Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy

Presentamos aquí la primera revisión ascendente de experiencia vivida de personas trans, escrita en colaboración con expertos por experiencia y académicos. Recopilamos la literatura médica y no médica, centrándonos en narrativas en primera persona, y extrajimos críticamente temas experienciales, que fueron revisados y evaluados en talleres colaborativos y finalmente compartidos a través de un sistema en la nube. Numerosos expertos por experiencia y académicos de diversos géneros, etnias y culturas participaron en los pasos anteriores y coescribieron el documento. Los cuatro temas principales fueron: a) la experiencia vivida de personas trans; b) la experiencia vivida de la afirmación de género; c) la experiencia de personas trans en el contexto social y cultural; y d) la experiencia vivida de recibir atención y apoyo. La experiencia vivida de las personas trans se caracteriza por una rica diversidad de experiencias de identidad de género, que incluyen identificarse como hombre o mujer, o simultáneamente como hombre, mujer y otros géneros, o como género fluido. Los relatos en primera persona indican que las experiencias comunes pueden ser el descubrimiento de una identidad de género incierta y la sensación de estar en un cuerpo que no corresponde, junto con cierto grado de desconexión mente-cuerpo. Sin embargo, muchas personas trans pueden sentirse satisfechas con sus cuerpos e identidades. La experiencia vivida de la afirmación de género incluye un proceso de búsqueda de una redefinición corporal y mental del yo y, a veces, la lucha interna para aceptar la propia identidad de género. La afirmación de género implica cambios en el cuerpo para comunicar la identidad de género vivida, así como cambios de comportamiento. El relato en primera persona también resalta el impacto emocional de la afirmación de género, incluyendo la recuperación del sentido de uno mismo, la experiencia de una fuerte reacción emocional ante la atención de afirmación de género, y, en algunos casos, la decisión de detener o revertir la afirmación de género. La experiencia de personas trans en el contexto social y cultural puede caracterizarse por un intento inicial de ocultar la propia identidad de género. Esto puede ir seguido de la revelación a los demás y el deseo de ser reconocidos por el género vivido. La exposición a altos niveles de transfobia, discriminación institucional y violencia son experiencias comunes. Estas incluyen sentirse mal y deshumanizadas, presionadas para "pasar" como mujeres u hombres, y sufrir la asignación errónea de género, el uso del nombre anterior y microagresiones verbales. Estas experiencias suelen verse amplificadas por la discriminación institucional y el abuso emocional, físico y sexual. Si bien algunas personas trans pueden tener dificultades para ser aceptadas por su familia, otras encuentran en la familia y las estructuras de parentesco una base segura que les brinda apoyo. De igual manera, las amistades y las relaciones de pareja pueden ser percibidas como fuentes de rechazo, en lugar de felicidad, resiliencia y recuperación. La experiencia vivida de buscar ayuda y recibir atención médica y apoyo general puede caracterizarse por sentirse rechazadas, desvalorizadas y cosificadas, pero en otros casos, validadas y atendidas. Las personas trans pueden sentirse perdidas en el laberinto de la atención de afirmación de género y desafiadas al recibir un diagnóstico de disforia de género, aunque otras experimentan una sensación de alivio. La atención de salud mental puede generar temor, ya que las personas se sienten vulnerables y expuestas, y la consideran una barrera para acceder a la atención de afirmación de género. En otros casos, se experimenta como reparadora y verdaderamente sanadora. Las narrativas presentadas en este artículo tienen un alto valor educativo y social, ya que informan las prácticas e investigaciones médicas y psicológicas, así como los enfoques de salud pública, y promueven políticas antidiscriminatorias y el cambio social. Este estudio da voz a la experiencia vivida de las personas trans para superar el estigma y permitirnos comprender plenamente la naturaleza diversa de nuestra expresión e identidad de género.

Palabras clave: *Personas trans, experiencia vivida, coproducción, narrativas en primera persona, experiencias de identidad de género, afirmación de género, transfobia, discriminación, disforia de género.*

(Fusar-Poli P, Estradé A, Rosfort R, van der Schaar A, Searle-Barnes J, Jackman M et al. The lived experience of trans persons: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry 2026;25:359–381)

Pocos conceptos han generado tanta controversia en el último medio siglo como los de "sexo" y "género". Aunque a menudo se piensa erróneamente que "sexo" tiene el mismo significado que "género", ambos términos se refieren a constructos interconectados pero diferentes.

El sexo es un constructo biológico multidimensional basado en la anatomía, la fisiología, la genética y las hormonas[1]. Todos los animales (incluidos los humanos) tienen un sexo biológico, que generalmente se clasifica como masculino o femenino; sin embargo, en la naturaleza pueden presentarse diferentes fenotipos sexuales

y variaciones intersexuales[2,3]. Por ejemplo, algunos animales y plantas pueden modificar su expresión sexual funcional[4].

El género también está modulado biológicamente, pero tiene dimensiones sociopersonales más pronunciadas en los humanos, como seres intencionales y autointerpretativos[5-8]. La identidad de género expresa la experiencia más íntima de uno mismo como mujer, hombre, una combinación de ambos o ninguno - cómo las personas se perciben y se comprenden a sí mismas[9]. La identidad de género de una persona es autodefinida, y puede coincidir (es decir, cisgénero) o ser diferente (p. ej., transgénero) al sexo asignado al nacer, y puede o no corresponder a las expectativas culturales de una sociedad, basadas en los rasgos sexuales biológicos (p. ej., una persona con un sexo típicamente femenino puede o no identificarse como mujer). Por defecto, las normas sociales son "cisnormativas", es decir, se espera que todas las personas se identifiquen con el sexo que se les asignó al nacer[8,10]. La identidad de género de una persona puede cambiar a lo largo de la vida (fluidez de género).

La expresión género se refiere a cómo se manifiesta el género a través del comportamiento, vestimenta, características corporales, voz o pronombres elegidos, (p. ej., él/ella/elle), que pueden o no ajustarse a las características definidas socialmente[9]. El género es diferente de la orientación sexual de una persona (es decir, hacia quién nos sentimos atraídos), que se define como una atracción emocional, romántica o sexual duradera o cambiante hacia otras personas (p. ej., heterosexuales, homosexuales, bisexuales, asexuales, otras)[10-12].

Aclarar estos términos es esencial, ya que la comunidad trans está en constante evolución y los términos pueden tener diferentes significados según el contexto. En este artículo, utilizamos pragmáticamente el término "persona trans" como término general para describir a las personas cuya identidad y/o expresión de género difiere de las expectativas culturales basadas en el sexo que se les asignó al nacer. Se consideraron y discutieron cuidadosamente otros términos generales, como "transgénero y de género diverso" o "transgénero y disconforme con el género", pero se consideraron demasiado académicos/médicos.

Las estimaciones disponibles indican que la proporción de personas trans oscila entre el 0,1% y el 1,3% de la población adulta (>18 años) y es aproximadamente el 1,4% de la población juvenil (de 13-17 años)[13-15]. Estos datos son muy variables según la región, la definición y los métodos de evaluación de las personas trans[16], y existe la posibilidad de que haya un subregistro debido a la marginación.

En los últimos años, numerosas publicaciones en la literatura médica han descrito a personas trans en contextos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos[17,18]. Estos trabajos se ven limitados por un enfoque académico estrecho y un lenguaje que puede dificultar la comprensión de la experiencia vivida de personas trans. Por otro lado, numerosos informes, como los estudios autoetnográficos, describen las experiencias subjetivas de las personas trans[19-23], pero solo ofrecen narrativas fragmentadas, particulares y contextuales que no contribuyen plenamente a una comprensión más amplia. Hasta donde sabemos, no existen estudios que hayan pasado de la experiencia vivida a la teoría (enfoque ascendente), y en los que una red global de personas con experiencia vivida, aprendida o laboral (es decir, expertos por experiencia) y académicos hayan participado en una narrativa conjunta. Este trabajo es una revisión ascendente de lo que significa ser una persona trans. Nuestro enfoque se basa esencialmente en compartir perspectivas y significados sobre la experiencia individual, manteniendo la dicción y el estilo narrativo de cada sujeto, sin ajustarlos a marcos conceptuales o narrativas preestablecidas[24-28].

En la primera etapa, creamos un equipo central de redacción colaborativo, compuesto por expertos por experiencia y académicos (psiquiatras, psicólogos, filósofos e investigadores sociales) de diversos géneros, orígenes étnicos y culturales. Algunos de los expertos por experiencia también eran académicos. Se realizaron búsquedas críticas (no sistemáticas) en Web of Science (incluidas las bases de datos SciELO Citation Index, MEDLINE y Web of Science Collection), PubMed y EBSCO (incluidas las bases de datos PsycINFO, MEDLINE y CINAHL) hasta octubre de 2025 en inglés, italiano, español y danés.

Los términos de búsqueda fueron: (transexual* O "trastorno de identidad de género" O "disforia de género" O identidad trans O "género no conforme" O "género atípico" O "variante de género" O no binario O género queer) Y (cualitativo O entrevista O "grupo objetivo" O "experiencia vivida" O fenomenolog* O autoetnograf* O etnograf*). Incluimos estudios cualitativos que proporcionaban relatos en primera persona (informes etnográficos y cualitativos, materiales autobiográficos, libros, producciones artísticas) y que involucraban a personas trans (algunas de las cuales también eran académicas), de diferentes grupos de edad y países. Los investigadores revisaron los títulos y resúmenes, y los estudios se seleccionaron por consenso. Las discrepancias se resolvieron en consulta con un investigador sénior.

El presente estudio no se limita a ningún diagnóstico psiquiátrico o médico, como la disforia de género (es decir, la experiencia de angustia e incomodidad asociada a la incongruencia entre la identidad de género y el sexo asignado al nacer), aunque también se incluyeron artículos centrados en este último diagnóstico. Esto se debe a que no consideramos la experiencia de las personas trans como una condición psicopatológica o médica. Nuestro objetivo era reconstruir las experiencias personales más comunes de las personas trans (tanto negativas como positivas), así como sus experiencias sociales (p. ej., de discriminación, pero también de comprensión y apoyo) en su entorno familiar y sociocultural, y sus experiencias (tanto positivas como negativas) al acceder a los servicios de salud.

Asimismo, no restringimos el enfoque de la experiencia vivida a las personas trans que reciben atención en servicios de salud mental, ya que esto habría desviado nuestra atención hacia los problemas psicológicos que puedan tener (p. ej., la depresión, tema de una publicación anterior[27]). Este enfoque es similar al adoptado en nuestro artículo que investiga la experiencia vivida del comportamiento suicida[29], el cual reconoció que no todas las personas que intentan suicidarse tienen un problema de salud mental. Finalmente, aunque abordamos el contexto social en una sección específica, nos centramos en la experiencia individual y no abordamos principalmente cuestiones sociológicas, que se han tratado en otras publicaciones[30-32].

En una segunda etapa, los investigadores realizaron una síntesis temática de artículos seleccionados y generaron una lista preliminar de temas y subtemas descriptivos. Este material se compartió con el equipo principal de redacción y se clasificó preliminarmente en cuatro temas descriptivos generales: la experiencia vivida de las personas trans, la experiencia vivida de la afirmación de género, la experiencia de las personas trans en el contexto social y cultural, y la experiencia de recibir atención y apoyo; cada uno de los cuales incluía varios subtemas. Estos temas y subtemas tienen únicamente valor narrativo, y no se asume que representen categorías completamente distintas. De hecho, están interconectados.

En la tercera etapa, expertos por experiencia y académicos colaboraron para redactar y revisar el manuscrito a través de una plataforma compartida de Google Drive. A los expertos con experiencia se les ofreció una compensación por su tiempo, de acuerdo con las directrices vigentes para la investigación participativa[33]. Las citas de los miembros del equipo de co-redacción se incluyen en el texto como "comunicaciones personales".

Reconocemos plenamente que las personas trans son tan diferentes entre sí como las personas cis. Si bien este estudio describe algunos temas comunes que subyacen a sus experiencias vividas, no se asume que las experiencias reportadas sean exhaustivas ni que sean sistemáticamente aplicables a todas las personas trans. El objetivo de este trabajo es resaltar la naturaleza diversa de la experiencia vivida de estas personas, tal como surge de sus relatos en primera persona, con el fin de superar el estigma y fomentar su comprensión global e inclusión.

LA EXPERIENCIA VIVIDA DE PERSONAS TRANS

Esta sección explora varias dimensiones interconectadas de la experiencia vivida de la identidad de género en personas trans.

Experimentar una rica diversidad de identidades de género

Algunas personas trans pueden indicar que su identidad de género existe dentro de un marco binario hombre-mujer (*"En términos de género, me autodefino como mujer"*[34]), que es relativamente estable a lo largo del tiempo: *"Sé que soy mujer. Eso lo tengo muy claro y es la primera sensación que he tenido sobre mi identidad personal"*[35]; *"Siempre supe que era mujer"*[36].

Otras personas trans describen identidades de género que no se ajustan a la dicotomía binaria hombre-mujer: *"Realmente no me identifico con ningún binario"*[37]; *"Soy mi propio género y no es hombre ni mujer"*[38]. Por ejemplo, la persona puede experimentar simultáneamente diferentes aspectos de masculinidad y feminidad: *"Me siento una especie de mujer, una especie de hombre, pero nunca del todo mujer, nunca del todo hombre. Siento que tengo mucho de ambos, por eso: soy híbrida"*[34]; *"Experimento mi género como masculino, femenino y otro"*[37].

En algunos casos, las personas trans pueden oscilar continuamente entre la polaridad binaria hombre-mujer: *"Es como un péndulo. Oscila de ser totalmente hombre a ser totalmente mujer"*[39]. Estas personas pueden experimentar una identidad de género ambigua que desafía las dicotomías de género convencionales: *"'¿Es un hombre o una mujer?'. ¡Esta es la pregunta que más escucho de personas completamente diferentes! Pero para mí, es súper interesante y transgresor, porque no les doy a las personas la comodidad de poder identificar mi género"*[34]. *"No quiero que la gente me mire y solo vea a una mujer, ¿sabes? Quiero que la gente me mire y tal vez se pregunte"*[40].

Otras personas trans sienten que su experiencia de identidad de género no oscila entre polaridades binarias, sino que es intrínsecamente fluida y dinámica. El género cambia con el tiempo y es situacional o relacional, variando en diferentes contextos: *"El género es fluido. Las personas pueden identificarse como cisgénero, pero en ese momento, no más tarde ni durante toda la vida, o pueden identificarse como transgénero y luego como cisgénero más adelante en la vida, y cambia y eso está bien"*[41].

Otras personas experimentan su identidad de género como un "castillo de arena" que se puede moldear y remodelar con el tiempo: *"Nos vamos adaptando a cómo queremos ser… ¿por qué imponernos una restricción innecesaria?"*[36]; o como algo con lo que se puede experimentar y adaptar a su experiencia particular: *"Es algo con lo que se puede trabajar. No es una roca, es como plastilina. Se moldea a tu alrededor y te convierte en quien eres"*[41].

Finalmente, en el extremo opuesto, algunas personas trans pueden rechazar por completo la noción de identidad de género para adoptar una postura sin género: *"He llegado a la conclusión de que la identidad no es fundamental para mi forma de pensar. En primer lugar, me siento perfectamente cómodo… sin elegir una identidad fija; mi propio género sigue siendo un misterio para mí"*[42].

Experimentar una identidad de género incierta

Una de las primeras experiencias puede ser la de sentir incertidumbre sobre si la identidad de género asignada al nacer es la correcta. Este sentimiento puede surgir en la infancia: *"En mi niñez… me sentía muy confundido porque no sabía quién era y sentía que debía actuar de cierta manera, pero no lo hacía. No me parecía bien"*[35]. En otros casos, la experiencia de una identidad de género incierta puede retrasarse hasta la adolescencia, un periodo crítico debido a las transformaciones corporales que se producen bajo el efecto de la estimulación hormonal de la pubertad y la incorporación de los modelos binarios masculino/femenino descritos en los roles sociales y la identidad social: *"Intenté en varias ocasiones explorar mi sexualidad, porque no había una comprensión clara de lo que era ser transgénero ni nada parecido. Ni siquiera sabía que existían las personas transgénero"*[42].

Para los adultos, descubrir una identidad de género incierta puede ser inicialmente vago. Es posible que experimenten un largo periodo durante el cual niegan su identidad de género para adaptarse a una vida socialmente aceptable: *"Teníamos que hacerlo. Tenías que casarte y tener hijos. Eso era lo que hacías"*[43]. El descubrimiento puede ser particularmente problemático, ya que pueden sentir que han perdido el tiempo y necesitan redefinir sus roles sociales: *"Siento que mi vida se ha desperdiciado… dónde podría haber estado si no hubiera tenido que usar esa energía solo para sobrevivir"*[43]. En estos casos, las personas adultas que descubren una identidad de género incierta también pueden experimentar la sensación de estar en el cuerpo equivocado y una desconexión entre mente y cuerpo (ver más abajo).

Sentirse en el cuerpo equivocado

Algunas personas trans describen la sensación de haber nacido en un cuerpo que no se corresponde con su género: *"Por alguna razón, nací con el cuerpo equivocado"*[36] y *"Me identifico como hombre… porque mentalmente mi cerebro es masculino. Sencillamente, mi cuerpo es femenino"*[34].

Esta incongruencia puede experimentarse desde la infancia (*"En mi caso, siempre sentí que no era una niña y que algo no encajaba, como si lo que la gente esperaba de mí no fuera yo, no era correcto lo que la gente esperaba de mí"*[44]; *"Siempre supe que algo andaba mal conmigo… Sentía que estaba atrapada en el cuerpo equivocado"*[45]); o la adolescencia (*"Tenía unos 12 años*

cuando de repente me sentí atraída hacia la habitación de mis padres y me dirigí al armario de mi madre; no pude evitarlo… y lo hice durante un tiempo, y luego sentía culpa y vergüenza, y pensaba: 'Oh, no, esto está totalmente mal'"[35]).

Al principio, la incongruencia puede manifestarse como una sensación de que algo anda mal: *"Siento que mis genitales no se corresponden con quien siento que soy… Durante mucho tiempo he odiado mi cuerpo… No sé cómo explicarlo, es como si algo estuviera mal"*[40]. Este sentimiento puede intensificarse durante la pubertad, en asociación con los cambios corporales y el desarrollo de las características sexuales secundarias: *"De pequeña siempre me sentí incómoda con mis genitales, pero no me gustó cuando llegué a la pubertad"*[46]; *"Me avergonzaba de mi propio cuerpo, no podía asimilarlo, o sea, que mis pechos empezaran a crecer, que estuviera desarrollando un cuerpo de mujer, no podía"*[47].

El cuerpo puede experimentarse como una barrera para expresar el sentido de género vivido: *"Cada vez que me ducho, me miro al espejo y veo que algo no está bien. No me gusta. Ojalá fuera un niño, un niño de verdad, nacido como un niño"*[48]. Algunas personas pueden atribuir el hecho de tener un cuerpo que no les corresponde a fuerzas externas (p. ej., Dios): *"Siento que Tú [Dios] me diste este cuerpo, y no es así como quiero que se vea mi exterior… Quiero verme más masculino, más musculoso y demás"*[45]. Otras personas pueden sentir culpa y autoculparse: *"Al final, siento que es culpa mía haber nacido en el cuerpo equivocado"*[48].

Muchas personas trans pueden intentar activamente ocultar sus cuerpos en público (*"Me sentía inadecuada, mal. Me sentía marginada. Me sentía fea, me sentía torpe… No quería mostrar mi cuerpo, solo usaba ropa holgada… no soportaba la idea de mi cuerpo tal como era"*[49]); o recurrir al maquillaje y a ropa especial para esconderse (*"Maquillarme… ponerme un disfraz. Era la forma más fácil que tenía de mentir a la gente para que me aceptaran"*[50]).

Algunas personas pueden verse obligadas a devaluar su autoimagen y adoptar limitaciones autoimpuestas en su comportamiento: *"No me miro en el espejo; cuando me miro, miro mi cara. Cuando paso por delante de un lugar con reflejo de cuerpo entero, aparto la mirada porque no creo que me esté viendo a mí misma"*[45]. La repulsión hacia el propio cuerpo puede asociarse, en algunos casos, con autolesiones, mutilación, trastornos alimentarios patológicos (como dietas severas)[51] o autocontrol compulsivo y evitación de partes específicas del cuerpo: *"¡Odio mi pene! ¡Me lo cortaría si pudiera! Siempre lo escondo cuando me visto"*[52].

Sentir una desconexión mente-cuerpo

Otras personas trans pueden experimentar una sensación de desconexión con sus cuerpos: *"Si pienso en mi cuerpo… me siento desconectada"*[53]; *"Nuestro cuerpo dice una cosa cuando nuestro cerebro dice otra"*[46]. Esta "falta de propiedad somática"[54] puede experimentarse tanto en un sentido general como en relación con partes específicas del cuerpo u otros aspectos concretos de la propia identidad corporal (p. ej., la estatura o el tono de voz[40]).

Algunas personas pueden incluso sentir que ciertas partes de su cuerpo no les pertenecen (*"Hay una sensación de que simplemente no se siente como yo. Me preocupan mucho las cosas irreversibles, como mi voz o mi estatura"*[53]), hasta el punto de rechazar ciertas partes de su cuerpo (*"No eran senos para mí, eran como tumores extraños que crecían en mi cuerpo"*[55]).

Estos sentimientos se intensifican si la parte del cuerpo se percibe como un contraste con la experiencia vivida de género: *"Los senos están directamente relacionados con ser mujer, y como tu cerebro sabe una cosa sobre ser de una manera y tu cuerpo sabe otra, te confunde"*[46]. En estos casos, las personas también pueden describir una menor sensación de corporalidad (es decir, de estar en un cuerpo vivo): *"No tenía conciencia de mi cuerpo… Era casi como si fuera una cabeza flotante"*[44].

Las experiencias descritas anteriormente son psicológicamente profundas y pueden estar asociadas con una sensación generalizada de perplejidad (*"La idea de ser una niña en el cuerpo de un niño era imposible para mí"*[56]), o angustia (*"Es una experiencia un tanto extraña, la verdad: verse a uno mismo y saber que no coincide en absoluto con lo que uno siente por dentro puede ser deprimente"*[40]). La sensación de desconexión mente-cuerpo puede ser difícil de expresar con palabras: *"Nuestro cuerpo dice: 'Estoy de acuerdo contigo, pero esto es lo que tenemos'. Simplemente, a veces es difícil ponerlo en palabras"*[46].

Sentirse satisfecho con el propio cuerpo e identidad de género

Las dimensiones de la incertidumbre sobre la identidad de género, la sensación de estar en el cuerpo equivocado y la desconexión mente-cuerpo, pueden experimentarse como procesos fluidos y dinámicos que evolucionan entre sí en lugar de ser experiencias cristalizadas y distintas: *"Mi relación con mi cuerpo siempre ha sido compleja, cambiante según el contexto y moldeada por los marcos interpretativos a mi disposición… Mi corporalidad no es una historia de toma de conciencia de un error o de desconexión, sino de una negociación constante, a veces incómoda, a veces afirmativa" (comunicación personal).*

Muchas personas trans pueden no compartir estas experiencias en absoluto, sino que, por el contrario, se sienten completamente a gusto con su identidad de género y su cuerpo, que no perciben como intrínsecamente desconectados: *"Como soy hombre y mujer a la vez, no tengo problemas reales con mi cuerpo masculino. Pero si mañana me despierto como mujer, también estaría bien. Simplemente no me importa"*[57]. Algunas personas incluso pueden experimentar una mayor sensación de posibilidades y energías corporales: *"Me sentiría igualmente cómoda con un cuerpo masculino o femenino. Mi personalidad masculina es más extrovertida que la femenina. Es como tener energías masculinas y femeninas, y algunos días una mezcla de ambas"*[58]. Para estas personas trans, el cuerpo y la expresión de género que lo acompaña no son una fuente de incomodidad, sino que pueden ser una fuente de satisfacción personal[59,60].

En general, estas experiencias variables sugieren que la incomodidad corporal en personas trans no siempre es algo que se experimenta internamente, sino a menudo una respuesta mediada a las expectativas sociales y de los demás: "*En realidad no [experimento disforia corporal]. El problema son los demás"*[57]; *"No tienes que odiar tu cuerpo para ser transgénero; esto podría manifestarse como… el síndrome del impostor, como si no fueras lo suficientemente trans" (comunicación personal).*

LA EXPERIENCIA VIVIDA DE LA AFIRMACIÓN DE GÉNERO

Esta sección explora la experiencia vivida y los diferentes componentes de los procesos de afirmación de género en dos dimen-

siones principales: a) el proceso de afirmación del propio género; y b) el impacto emocional de la afirmación de género.

El proceso de afirmación de género

Búsqueda de una redefinición corporal y mental del yo

Para algunas personas trans, la necesidad principal puede ser la búsqueda de una redefinición corporal y mental del yo, que se manifiesta a través de un camino de afirmación de género. Si bien el término "transición" se usa con frecuencia, puede sugerir la idea de cambio de un género a otro. En cambio, la mayoría de las personas trans lo describen como el proceso de aceptar y descubrir su identidad de género: *"No estoy dejando de ser nada, estoy siendo más yo misma" (comunicación personal)*. Esto significa que la afirmación de género no trata de borrar un "pasado", sino de expandirse hacia algo más acorde con la propia identidad: *"Todo lo que hice (incluida la cirugía) fue para expresar con mayor autenticidad quién soy"*[51].

No existe una única definición de afirmación de género: *"Puede significar cosas diferentes"*[34]. Un primer significado frecuente se refiere a los cambios físicos asociados con procedimientos farmacológicos o quirúrgicos: *"La mayoría de las veces… se refiere a procedimientos médicos de afirmación de género, como hormonas y cirugías"*[34]. Sin embargo, en muchos casos, también implica significados más amplios (*"Para mí, puede ser más amplio. Siento que estoy en transición incluso sin tomar hormonas ni someterme a cirugías"*[34]), que abarcan cambios conductuales y psicológicos (*"La transición no es solo física; también es mental"*[61]).

Para algunas personas, la afirmación de género puede tener un objetivo final claramente definido: *"Aquí es donde quiero estar en los próximos 5 años. Quiero estar casada, con una casa con jardín y todo eso, así que eso es básicamente lo que significa"*[62]. Sin embargo, otras pueden experimentar un proceso continuo sin necesariamente alcanzar un objetivo final predefinido: *"No tendrá un punto final hasta que muera"*[36]. La afirmación de género surge como un proceso dinámico que involucra múltiples fases de construcción, reconstrucción y expresión de una identidad de género en el contexto social: *"Es un proceso y… estoy ajustando algunas cosas, y las cosas están cambiando, y para mí… es una transición"*[34].

La lucha interna para aceptar la propia identidad de género

La decisión de iniciar un proceso de afirmación de género está influenciada por una miríada de factores personales y contextuales. Para algunas personas trans, la decisión se toma después de una larga lucha interna: *"Ya no lucho contra mí misma… Durante esos años de negación tan dolorosos, las emociones y la disforia seguían reapareciendo"*[50]. Algunas personas pueden posponer su decisión de iniciar la afirmación de género hasta un "punto de quiebre"[50], caracterizado por una negativa crítica a aceptar su situación actual (*"Aprendí a tener paciencia, a acostumbrarme a mi figura. Pero nunca la he aceptado. Así que, para mí, esta cirugía será [genial], me sentiré libre. Es como si estuviera en un cuerpo que no me pertenece"*[63]) y un profundo dolor psicológico (*"El dolor de seguir viviendo mi vida de una manera que no me parecía auténtica… era más doloroso que el miedo y el dolor de la transición"*[50]).

A menudo, la decisión de emprender un camino de afirmación de género es compleja y requiere múltiples evaluaciones: *"Dar los primeros pasos para hacer esto… requiere mucho valor y, al principio, era como '¿esto es realmente lo que necesito hacer? ¿Puedo hacerlo, de verdad?'"*[64]. En muchos casos, la decisión es un viaje tortuoso caracterizado por un diálogo interno prolongado y autocuestionamiento: *"Últimamente, he estado pensando en varias cosas, como la depilación y la terapia hormonal. Pero son cosas en las que todavía tengo mucho que pensar"*[34].

Durante este periodo, las personas trans pueden sentir la necesidad de sopesar los beneficios frente a los posibles altos costos personales y emocionales de reconstruir una nueva identidad y, por lo tanto, de "deshacer"[65] su yo anterior: *"[Lo] tiré todo por la borda: trabajo, amigos, familia, todo lo que tenía, todo lo que había hecho en la vida. Cerré la puerta y empecé de nuevo a los 24 años"*[50]. Pueden estar preocupadas por la transformación de su identidad y perfil social debido a las presiones sociales e institucionales: *"[Tengo que elegir entre pasar por un proceso de transición, y lidiar con todas las consecuencias profesionales, sociales y familiares, o intentar seguir viviendo como lo he hecho hasta ahora"*[66].

La mayoría de las personas que han decidido iniciar un camino de afirmación de género experimentan una sensación de alivio y una reducción del dolor mental: *"[Una vez que decidí que] esto es lo que voy a hacer, me sentí parte de esta gran hermandad… me quité un gran peso de encima"*[64]. Cabe destacar que la experiencia de angustia o lucha interna puede aliviarse o intensificarse por las actitudes y respuestas del entorno social, incluyendo comunidad, familiares, compañeros y amigos (ver más abajo).

Cambiar el cuerpo para comunicar la identidad de género vivida

En muchos casos, la afirmación de género corporal se experimenta como un proceso gradual que comienza con pequeñas modificaciones corporales, como cambiar el maquillaje o la ropa (*"Todos empezamos por algún lado. Tal vez comprando una prenda de ropa o probándonos un pintalabios"*[50]), o intensificando el ejercicio físico y, finalmente, comenzando terapias médicas (*"Empecé a cambiar poco a poco. Comencé con un corte de pelo y, cuando me sentí cómoda, empecé a cambiar mi ropa. Hasta entonces, solo trabajaba en mi cuerpo haciendo ejercicio y, finalmente, comencé a autoadministrarme hormonas"*[47]).

Las modificaciones corporales son una parte esencial del proceso simultáneo de "deshacer" el yo del pasado (*"Eliminé todo lo masculino de mi vida: ropa, artículos de aseo, gestos, nombre masculino… ¡desapareció!"*[50]) y "construir" el nuevo yo (*"Todo el tratamiento médico que recibí fue solo para alejarme de mi sexo de nacimiento, en lugar de convertirme en otra cosa"*[36]). Cabe destacar que el objetivo de las transformaciones corporales no es necesariamente adoptar una apariencia femenina o masculina, sino lograr una apariencia que resulte auténtica para la persona, a veces fuera de la polaridad binaria de género tradicional, como se mencionó anteriormente: *"Me gustaría ser un hermafrodita completo, algo físicamente imposible… o me gustaría tener un armario lleno de cuerpos que pudiera transformar"*[36].

Simbolizando la expresión de la identidad de género con una nueva apariencia

En el contexto de la afirmación de género conductual, muchas personas trans sienten que su apariencia –caracterizada por la ropa, el maquillaje o los accesorios– se convierte en un aspecto central de su identidad de género ("yo extendido"[67]) con el que experimentan y juegan durante el proceso de afirmación de género (*"Yo… recortaba fotos de mujeres del periódico y las ponía en mi espejo y hacía exactamente lo mismo… Me encanta mi maquillaje"*[50]). Pueden incorporarse aspectos de la expresión de género que son socialmente valorados (*"Intentas parecer lo más femenina posible. Observas a mujeres que te parecen increíbles y luego lo intentas tú misma"*[56]).

La ropa y el maquillaje pueden desempeñar un papel importante en la experimentación y afirmación de las identidades de género desde las primeras etapas de la vida (*"Desde pequeña, me vestía como un niño y solía comprar ropa de hombre"*[47]), como símbolos importantes de la autotransformación. Por ello, la ropa vieja puede regalarse para *"dejar atrás definitivamente esta etapa de mi vida y empezar de cero"*[56], como un rito de iniciación que marca el comienzo de la metamorfosis de la autoexpresión externa. La ropa y el maquillaje también pueden utilizarse para evitar el acoso o experiencias estigmatizantes (ver más abajo).

De igual modo, ciertos accesorios pueden ayudar a expresar el género en contextos interpersonales (*"Uso una prótesis [genital]. La compré por internet. Solo la uso cuando salgo… Es para mi tranquilidad, porque la gente puede mirarme y notar eso"*[47]), como una forma de reducir la angustia asociada a la sensación de no habitar el cuerpo deseado (*"Me vendo la zona genital, no puedo hacer mucho con mis caderas. Uso ropa de estilo masculino, y eso lo disimula visualmente, pero si tengo que usar algo como una camisa ajustada o pantalones ajustados, siento que se ven muy prominentes"*[46]).

Los accesorios también pueden usarse para encarnar identidades de género fluidas y "cobrar vida" en diferentes contextos: *"Por la mañana, yo era el mejor luchador del mundo. Subía las montañas como todos, sudaba como todos, olía como todos y maldecía como todos. Pero por la noche me vestía de mujer… Incluso el perfume que usaba por la noche era diferente de la loción para después del afeitado que usaba por la mañana"*[50].

Afirmación de la identidad de género con cambios en el comportamiento

Algunas personas trans pueden necesitar expresar y afirmar sus identidades de género más allá de las transformaciones corporales, con un nuevo comportamiento[10]: *"Las hormonas, las cirugías y todo el aspecto médico, resulta que esa es la parte fácil. El lenguaje corporal, los patrones del habla, los gestos y la forma de interactuar con la gente. Eso es todo lo que realmente requiere esfuerzo"*[68].

Las trayectorias y experiencias vitales son heterogéneas en este sentido. El proceso de cambios de comportamiento puede preceder o superponerse con la transición corporal (*"He estado inmerso en dos transiciones. Una… una transición física; transformando mi cuerpo y mi mente en algo más adecuado para mí. La otra, la transición social"*[50]), pero otras personas trans pueden sentir vergüenza de iniciar los cambios de comportamiento antes del proceso de masculinización o feminización corporal, y el proceso de salir del armario y los cambios de comportamiento/identidad pueden seguir a los cambios físicos[39].

Durante el proceso de afirmación de género, las personas pueden buscar incorporar los comportamientos o modales tradicionalmente asociados con las nociones de masculinidad o feminidad (*"No sabía si los hombres hablan entre sí en el baño, y si se supone que debo hacerlo"*[50]; *"Intentas asimilar todo lo que puedas de la masculinidad, al menos en mi caso, eso es lo que hago y en mi casa es así, yo soy quien provee y quien decide cómo son las cosas"*[47]), mientras que otras buscan expresar su identidad de género fuera de las normas binarias.

Los comportamientos y roles pueden ser más importantes para la experiencia de la identidad de género que los cambios corporales descritos anteriormente: *"Mi disforia se relacionaba con que quería jugar al fútbol. ¿Por qué no puedo jugar al fútbol? Era más una disforia con los roles de género, no con el cuerpo en sí"*[69].

Encontrar un lenguaje inclusivo que reconozca las variaciones de la identidad de género

El lenguaje puede desempeñar un papel central en el proceso de afirmación de género para la mayoría de las personas trans: *"Si me he esforzado tanto por encontrar palabras para mí, es porque el lenguaje es fundamental para crearnos o encontrarnos… Hay un poder asombroso en la autodeterminación. Para mí, ponerme un nombre se trata de crear un espacio donde pueda sentirme como en casa en la galaxia de género"*[42].

Durante la afirmación de género, el uso de pronombres preferidos y, a veces, un nombre diferente al de nacimiento, pueden ser medios mediante los cuales las personas trans comunican activamente su sentido de identidad: *"Mi hermana no quería llamarme por mi nuevo nombre neutro. Seguía llamándome por mi nombre femenino original. Pero tuve el valor de decirles a ella y a mi padre: 'Llámenme C. [nuevo nombre]… esta es mi verdadera identidad'"*[70]. Para algunas personas, cambiar su nombre de nacimiento por uno elegido es *"el primer paso real"*[50] en su camino hacia la apropiación de su identidad: *"Estos fueron los primeros pasos. Después de eso, dije: 'Bien, esta es mi vida'"*[56]. El reconocimiento de los nuevos nombres en documentos oficiales (p. ej., documento de identidad) puede experimentarse como un hito personal clave: *"Cuando cambias tu nombre oficialmente, es como una vida completamente nueva, una identidad completamente nueva"*[71].

Algunas personas trans también pueden sentir que el lenguaje binario cisnormativo de género y la falta de marcos interpretativos compartidos asociados a su experiencia limitan su proceso de autocomprensión: *"Al recordar mi juventud, reconozco un largo periodo de profunda incomprensión de mí misma, no porque me estuviera escondiendo, sino porque simplemente no existían conceptos ni marcos sociales compartidos que me ayudaran a comprenderme, y mucho menos a comunicar esa comprensión a los demás. Ojalá hubiera encontrado las palabras adecuadas mucho antes en el mundo social y cultural que me rodeaba: maneras de comprenderme a través de perspectivas que hicieran justicia a mi ser y a mi devenir" (comunicación personal).*

Estas personas a menudo se sienten obligadas a usar el lenguaje para comprenderse y describirse de maneras que tengan sentido para los demás, pero no necesariamente para ellas (*"[Es] tan difícil expresar con palabras lo que uno quiere"*[36], porque *"tienes que*

darles una palabra que signifique algo, pero puede que no signifique para ti"[36]; *"No había ningún lenguaje ni modelo fuera del binario para que yo pudiera entenderme a mí misma"*[36]). En este contexto, incluso la palabra «no binario» puede ser adoptada por las personas trans no como una elección personal principal, sino simplemente porque es una categoría que las personas cisgénero pueden comprender en cierta medida: *"A menudo digo 'no binario' en situaciones informales, aunque no represente completamente mi identidad, simplemente porque es la opción más legible para las personas cis. La gente suele intentar 'normalizar' las identidades trans para que se ajusten a algo con lo que se sientan cómodas: '¿Por qué no puedes ser simplemente una mujer masculina?' o '¿No eres gay?'. Esto es invalidante, irritante e irrespetuoso" (comunicación personal).*

La naturaleza fluida de su identidad de género puede reflejarse en el uso de un lenguaje inclusivo y en constante evolución: *"Alterno entre ella y elle"*[37]. Por ejemplo, las etiquetas de identidad de género, como "hombre trans" o "mujer trans", pueden elegirse porque reconocen historias personales de afirmación de género, o pueden rechazarse porque recuerdan una identidad pasada que se sentía inauténtica. Otras etiquetas como "género fluido", "género no binario", "género transgénero", "género mixto", "transfemenino", "transmasculino", "de mujer a X", "de mujer a hombre", "de hombre a mujer", "género queer", "intergénero", "transgénero y no conforme con el género", entre otras[72], pueden usarse alternativamente para indicar modelos de género ambiguos o fluidos que combinan o fusionan elementos de masculinidad y feminidad, o los rechazan por completo (p. ej., "género neutro", "agénero"): *"Soy trans, no binario, soy de mujer a X… soy de género no binario y personalmente me defino como un híbrido"*[34]. Otras personas pueden preferir etiquetas de género neutro, como "persona", o rechazarlas por completo: *"He dejado de preocuparme por las etiquetas"*[37].

El impacto emocional de la afirmación de género

Recuperar la identidad

Para muchas personas trans, la afirmación de género puede resultar en una recuperación de la identidad (*"Ahora que me siento segura, esta soy yo. Soy quien soy"*[73]) o en la sensación de ser ellas mismas (*"Creo que para mí, la alegría reside en poder ser yo misma"*[73]; *"Me sentí yo misma. Lo cual fue realmente extraño y algo que nunca antes había sentido… Por primera vez, sentí que realmente era quien se suponía que debía ser, ¿sabes?"*[74]). Como resultado, la experiencia suele ir acompañada de "una sensación de calma"[73] o alivio (*"Una de las alegrías es encontrar consuelo en mi identidad en lugar de intentar luchar contra ella. Y eso fue un gran alivio"*[73]); o una nueva sensación de libertad: (*"Estar libre de ataduras y poder vivir la vida y ser yo misma es de donde proviene esa felicidad"*[74]).

Pueden sentirse liberadas de la presión de tener que "actuar" para ajustarse a las expectativas y roles de género: *"Una vez que mi género fue afirmado y dejé de intentar representar la feminidad, me sentí más cómoda conmigo misma" (comunicación personal)*. Para muchas, la sensación de calma llega después de muchos años viviendo de una manera que se sentía inauténtica: *"Mantener esa fachada requiere mucha energía, y ya no tengo que hacerlo. Simplemente me siento libre y puedo vivir una vida auténtica"*[35].

Muchas personas trans también pueden experimentar un profundo sentimiento de orgullo tras la afirmación de género (*"Estoy orgullosa de ser quien soy ahora, de ser yo misma. ¿Sabes? Y de no ser así antes, y ahora sí. Soy yo. Y estoy orgullosa de ser yo"*[64]), vinculándolo a una sensación de logro (*"Veo mi transformación como un logro, lo que soy es mi mayor logro porque me hace sentir más feliz y libre"*[75]).

Su orgullo también puede verse impulsado por su autodeterminación, que desafía las narrativas socioculturales hegemónicas: *"Esta soy yo y no tengo por qué adoptar un guion socialmente preestablecido"*[76]; *"Una vez que te das cuenta de que tu narrativa es tuya para recuperarla, aprovéchala, porque eres tú quien escribe la historia. No tienes que dejar que nadie la edite"*[41].

Para estas personas, la afirmación de género puede restaurar con éxito un sentido auténtico de sí mismas hasta el punto de que se sientan más capaces de afrontar la carga de la discriminación social: *"He tenido personas que me han dicho… 'quédate en tu sitio'… No voy a reprimir mi identidad solo porque a ti no te parezca bien"*[45].

Muchas personas trans experimentan autenticidad y una profunda alegría al vivir su identidad de género durante la afirmación de género, lo que abre la puerta a nuevas oportunidades para su desarrollo personal y para su relación con el mundo: *"Cada vez experimento más una profunda alegría por ser trans. Siento que percibo, pienso y me muevo por el mundo de maneras que no son posibles dentro de las estructuras normativas y las formas de pensar convencionales. Se crea un espacio, y cada encuentro dentro de ese espacio parece expandirlo aún más. Y este espacio se extiende a través de todas las dimensiones de mi vida" (comunicación personal).* Esta sensación de alegría, más que la evasión de la angustia, puede ser la fuerza principal que guía el proceso de afirmación de género: *"Personalmente, estoy dejando que mi transición sea guiada por la euforia en lugar de la disforia" (comunicación personal).*

Experimentar una fuerte reacción emocional al recibir atención de afirmación de género

Los cambios biológicos que se producen tras la atención de afirmación de género suelen estar asociados a una drástica mejoría emocional (*"Empecé a tomar testosterona, fue como si una bomba explotara en mi cerebro y todo cambió; hubo un momento de claridad en el que pensé: '¡Dios mío, qué demonios!'"*[46]), a medida que la sensación de estar en el cuerpo equivocado comienza a desvanecerse (*"Creo que la cirugía me hizo sentir más cómoda con todo lo demás también. Me sentí más cómoda con mis otras partes"*[46]; *"Incluso la sola idea de no tener más hormonas masculinas en mi cuerpo me hace sentir bien"*[77]).

Los cambios corporales médicos también pueden abrir nuevos espacios para la actividad, socialización o expresión de género conductual que antes parecían inaccesibles: *"Puedo ir a la piscina"*[56]; *"Me he afeitado la barba. Mi pene ya no me molesta mucho porque ya no tengo erecciones"*[77]. Para algunas personas, el inicio de los primeros cambios corporales médicos puede ayudar a reafirmar su identidad de género: *"Desde ese momento estuve 100% segura de que soy trans"*[56].

Otras personas trans que se someten a intervenciones biológicas pueden expresar insatisfacción inicial con los cambios corporales si, por ejemplo, no se cumple su deseo de ser vistas por los demás en su género afirmado: *"No estaba contenta con*

[los resultados] y me causaba angustia… Porque no pasaba desapercibida [como mujer cisgénero] y era realmente difícil"[78]. La experiencia emocional es compleja y cambia con el tiempo: *"La transición implica un complejo panorama emocional, que no se reduce a simple alegría o dolor. Es una experiencia con múltiples capas. Es duelo y transformación al mismo tiempo" (comunicación personal).*

En algunos casos, cierta disforia puede persistir y fluctuar después de la afirmación de género: *"La disforia viene en oleadas y rara vez es constante… El motivo de la disforia puede variar con el tiempo; la transición física puede cambiar el enfoque hacia cosas nuevas que antes no te afectaban. A medida que uno empieza a sentirse cómodo con ciertos aspectos del cuerpo, otros se vuelven más evidentes. También puede manifestarse socialmente, al no encajar, al sentirse 'extraña' para las personas cisgénero, como si fuera un elefante en la habitación" (comunicación personal).*

Decidir interrumpir o revertir la afirmación de género

En algunos casos, las personas pueden considerar la "detransición", definida como el acto de interrumpir o revertir, temporal o permanentemente, (total o parcialmente) el proceso de afirmación de género social y/o médica (las tasas de detransición en personas que se someten a tratamientos hormonales de afirmación de género oscilan entre <1% y 9,8%, pero los datos deben interpretarse con cautela, debido a la heterogeneidad de los diseños y al tamaño reducido de las muestras[79]).

Las motivaciones para interrumpir o revertir el proceso de afirmación de género son muy diversas. Pueden incluir una combinación de factores personales y externos[80-84], como resultados adversos de intervenciones médicas y quirúrgicas o expectativas poco realistas, en lugar de un diagnóstico erróneo: *"Siento que mi voz siempre llamará la atención. No necesariamente la atención adecuada. Y que siempre va a generar dudas en la gente, y que siempre me va a perseguir"*[85].

Algunas personas pueden mencionar un cambio en su identificación de género como el principal factor determinante (*"Yo diría que era transgénero, y no me diagnosticaron erróneamente, pero decidí no identificarme más con un género ni como transgénero"*[85]), o resaltar cómo su identidad de género cambió dinámicamente con el tiempo[86] (*"Siento que mi género es complejo y que cambia constantemente"*[80]; *"Disfruto de tener la capacidad de alternar entre géneros"*[80]). Otros pueden experimentar arrepentimiento por los cambios corporales irreversibles (*"A veces todavía tengo días en los que me siento muy mal por ello y siento que… como si hubiera destruido mi cuerpo, supongo que de alguna manera, como… es difícil no sentirse así a veces"*[85]); o sentimientos mixtos o ambivalentes con respecto a su decisión de someterse a la afirmación de género (*"Hay momentos en los que desearía que alguien me hubiera detenido o que hubiera habido más barreras, pero al mismo tiempo, no sé si eso me habría detenido"*[85]).

En algunos casos, la motivación personal puede ser aún más compleja; por ejemplo, pueden querer *"detener o ajustar las intervenciones médicas precisamente porque no quieren alterar más sus cuerpos ni 'encajar' más dentro de las expectativas binarias" (comunicación personal)*. Cabe destacar que, en estos casos, la detransición puede en realidad *"representar una parte consciente y deliberada del proceso de transformación de una persona, en lugar de una reversión o negación de sí misma" (comunicación personal)*.

Algunas personas trans pueden decidir revertir su transición debido a las expectativas o presiones familiares y sociales[80] (*"Generalmente es la presión social la que lleva a las personas a 'revertir su transición'. Cuando no se comportan como se espera de ellas, se las presiona para que lo hagan", comunicación personal*), sin experimentar un cambio en su identidad de género interna. Las razones son muy heterogéneas, y pueden incluir el deseo de acceder a un empleo o a una mejor atención médica (*"De hecho, revertí mi transición después de que me diagnosticaran [cáncer]. Ningún médico quería atenderme. Entiendo que salvar mi vida se convierte en una prioridad mayor, pero para mí, despertarme cada mañana y verme transformarme de nuevo en hombre mientras me enfrento al cáncer fue devastador"*[87]); la presión comunitaria, cultural o religiosa (*"Vivo en un lugar muy conservador y tenía miedo por mi seguridad"*[80]); la presión de familiares o amigos (*"Volví a casa después de la universidad. Tuve que adaptarme a mis padres"*[80]); barreras prácticas para acceder a la atención de afirmación de género de mantenimiento continuo (*"Vivía en una zona rural y no podía conseguir hormonas"*[80]); o dolor postoperatorio (*"Tuve complicaciones graves con la cirugía [genital]… Estuve lidiando con una complicación dolorosa durante seis o siete años"*[88]).

LA EXPERIENCIA DE PERSONAS TRANS EN EL CONTEXTO SOCIAL Y CULTURAL

Esta sección explora tres dimensiones de la experiencia vivida por personas trans en su interacción con el contexto social y cultural: a) la experiencia de ocultar su identidad, salir del armario y el deseo de ser reconocidas por los demás; b) la experiencia de la transfobia, la discriminación institucional y la violencia; y c) la experiencia de la familia, los amigos y las relaciones de pareja.

La experiencia de ocultar su identidad, salir del armario y el deseo de ser reconocidas por los demás

Ocultar la identidad de género

Si bien muchas personas trans pueden reconocer haberse sentido diferentes desde su infancia (*"En mi caso, lo supe desde muy pequeña, y diría que a los seis o siete años, supe que era diferente"*[35]), este aspecto de su identidad puede permanecer inexplorado u oculto durante mucho tiempo (*"No tenía forma de hablar de ello, porque me enseñaron a no hablar de ello"*[89]).

Muchas personas pueden experimentar un terror constante a que se descubra su género autoafirmado: *"Siempre pensé: 'La gente puede ver a través de mí'"*[90]. Estas experiencias pueden ser particularmente intensas en personas que viven en entornos estigmatizantes, lo que puede generar vergüenza o autodesprecio (ver más abajo)[91]. Pueden sentirse obligadas a ocultar su identidad de género para evitar el estigma social y experiencias deshumanizantes: *"No cabe duda de que si fuera abiertamente de género fluido, no solo se acabaría mi carrera, sino que también habría muchas repercusiones personales. Existe un miedo real a que me descubran en cualquier momento, y también hay rabia, porque es deshumanizante"*[92].

Estos temores son tan generalizados que muchas personas trans pueden sentirse incapaces no solo de revelar, sino también de vivir

su identidad de género (*"Me contuve de ser abierta sobre mi identidad de género con mi entorno, y conmigo misma"*[93]) o incluso negar aspectos fundamentales de su identidad (*"Creo que reprimí tanto ese deseo de ser un chico que simplemente me negaba a reconocerlo… ¡Ahora me doy cuenta, quería intentarlo!… ¡Dios mío, era tan frustrante!"*[39]).

La presión social para ocultar su identidad de género y conformarse a los roles y expectativas de género convencionales también puede reprimir sus intereses personales y decisiones vitales: *"Tenía una amplia gama de intereses, algunos de los cuales eran desalentados… Intenté ser el tipo que la gente quería que fuera. Incluso me alisté en la Infantería de Marina"*[90]. La frustración de no poder expresar su identidad de género puede convertirse en un detonante para buscar espacios de expresión alternativos: *"Me involucré en el teatro porque en el teatro podías ser alguien que no eras. Así que interpreté… los papeles cómicos, e hice reír a todo el mundo… Podía encontrar mi lugar en el mundo haciendo reír a todo el mundo"*[39].

Revelar la identidad de género

Dada la intensa y frecuente experiencia de discriminación social, muchas personas trans pueden sentir que revelar su identidad de género a los demás (es decir, "salir del armario") sería sumamente estresante. Una preocupación fundamental puede estar relacionada con la posible pérdida de redes sociales vitales: *"Esperé, porque realmente necesitaba tantear el terreno para ver si iba a destruir mi conexión con ellos [mis padres], porque sentía que si perdía la conexión con mis hermanos, pensaba que me moriría"*[90].

Las expectativas y reacciones de los demás pueden influir en el proceso de salir del armario. Al principio, las personas pueden compartir gradualmente su identidad de género de forma selectiva con ciertos amigos, familiares, o profesionales, a veces utilizando etiquetas más aceptadas socialmente, como "lesbiana", "gay" o "bisexual" (*"Cuando le confesé a mi madre que era bisexual a los 19 años, estaba muy nerviosa… Pensé que lo tomaría bien, pero no sabía cómo reaccionaría"*[90]) o poniendo a prueba los límites de lo que es aceptable en su círculo social (*"Empecé a buscar ropa y a hacer lo que podía con ella, y a decidir cuánto podía usar sin que nadie me molestara socialmente, lo cual, en el ambiente que percibía en el norte de Minnesota, era nada"*[90]). En algunos casos, salir del armario puede preceder al proceso de afirmación de género como una forma de preparar a los demás para los cambios que se avecinan: *"Quería contárselo a todo el mundo antes de presentarme como Debra, y eso aumentó el estrés de la transición en aquel momento"*[90].

Otras personas pueden comenzar gradualmente a experimentar y expresar su identidad de género. Las reacciones positivas de los demás durante este proceso pueden ser una fuente de validación y apoyo: *"Me brindó el apoyo de amigos, familiares y compañeros que no creía que tendría"*[90]. Por otro lado, el miedo a las reacciones adversas o a las repercusiones en sus relaciones sociales puede frenar el proceso de salida del armario y la posterior afirmación de género: *"Prefiero protegerme… Es muy difícil, sobre todo para los padres, y no quiero que mi madre vea un proceso así. No quiero"*[66].

Antes y durante el proceso de salida del armario, las personas trans pueden buscar orientación en grupos de apoyo de personas trans que han vivido experiencias similares: *"Ha sido genial contar con personas que al menos me guíen un poco y me digan: 'Sí, yo también he pasado por eso y sé lo que se siente'"*[94].

El mundo de las comunidades digitales y online también puede desempeñar un papel fundamental durante la fase de aceptación de su identidad. En muchos casos, las personas trans pueden experimentar compartiendo una identidad virtual en el mundo online: *"Por fin puedo vivir, vestirme y hacer casi cualquier cosa como una chica en un mundo virtual"*[50]. Las comunidades online pueden representar los primeros espacios interpersonales donde pueden revelar su identidad: *"Nadie que conozco puede validarme en la vida real… Solo encuentro consuelo online"*[50].

Las respuestas online pueden influir decisivamente en la decisión de una persona trans de continuar el proceso de aceptación de su identidad en otros ámbitos sociales: *"Primero lo conté online y luego a mis amigos en la escuela, incluyendo a mis profesores… Si puedo hacerlo aquí [online], también puedo hacerlo en la escuela, en casa y en otros lugares donde esto influye en mi vida"*[95]. Conectar con otras personas online también puede ayudar a superar la sensación de soledad durante las primeras etapas de la aceptación de la identidad de género: *"Es difícil describir el alivio que sentí al saber que no estaba solo y que podía hacer cambios para que mi cuerpo armonizara con mi corazón"*[50].

En este contexto, los medios de comunicación que se encuentran en internet o la televisión pueden ser percibidos como particularmente útiles: *"Las redes sociales me han demostrado que no estoy solo, que mi lucha no es algo extraño ni inusual. Me han demostrado que las personas con mis problemas pueden tener éxito y, en última instancia, superar sus problemas y ser felices"*[96]; *"Esta señora [en la televisión] empezó a hablar de la transición. ¡Pensé que esto era todo! Empezaron a hablar de hormonas y cirugía"*[52].

El deseo de ser reconocido por los demás en su género vivido

Si bien salir del armario se refiere al acto de revelar su género a otras personas, algunas personas trans pueden desear ser vistas por los demás (es decir, "pasar") como se ven a sí mismas (*"Se trata de ser aceptado. De tener esa validación de que lo que veo en el espejo coincide con lo que alguien más verá… Tu imagen es igual a la mía"*[88]), como una forma de autoafirmar su identidad y autopercepción (*"Si sé que mi apariencia es totalmente femenina, entonces me sentiré totalmente femenina"*[39]). De este modo, "pasar desapercibido" puede ser una forma de comunicar su autoimagen a los demás: *"Le abrí la puerta a una mujer cuando salía y me dijo: 'Gracias, señor'… Ese fue uno de esos momentos en los que sentí que la gente me veía"*[68].

Las situaciones en las que las reacciones de los demás coinciden con la autoimagen de la persona suelen generar sentimientos de empoderamiento (*"Lo que más me emociona ahora es cuando alguien me llama 'señora' o cuando alguien en la calle se me acerca e intenta ligar conmigo, lo cual ha ocurrido muchas veces. Son esas cosas en las que realmente pienso. Me emociona mucho mi progreso"*[68]); o sentirse validada en su identidad (*"Fuimos al supermercado… y la cajera dijo: '¡Que tengan un buen día, señoras!'. Es curioso cómo una frase tan simple puede ser tan maravillosa. No busco pasar desapercibida; busco… validación. ¡Esa mujer me alegró el día!"*[50]). Al mismo tiempo, el hecho de "pasar desapercibido" está estrechamente condicionado por las normas y expectativas culturales y sociales, y –a veces– las

personas se sienten presionadas a "pasar desapercibidas" como mecanismo para evitar la exposición a la hostilidad o la violencia (ver más abajo).

Para otras personas trans, "pasar desapercibida" puede resultar menos relevante o incluso inaplicable, ya que puede experimentarse como una restricción a una comprensión binaria y cisnormativa del género, que excluye una amplia gama de otras experiencias: *"No se trata de ser vista como de un género u otro, aunque eso constituiría una tercera categoría, sino de existir y ser percibida fuera de esas categorías" (comunicación personal)*. Estas personas pueden identificarse deliberadamente con su elección de no pasar desapercibidas, como una forma de resistir los procesos de normalización mediante los cuales los seres humanos son categorizados en términos de categorías binarias cisnormativas reconocibles: *"Me identifico más con no pasar desapercibida, no como una falta de comunicación, sino como la expresión más auténtica de quién soy. Los momentos en que la gente duda o no sabe cómo interpretarme suelen ser los más sinceros, aunque puedan resultar incómodos... Para mí, esto no es una falta de comunicación, sino una forma de existir que se resiste a ser confinada a las expectativas binarias" (comunicación personal).*

La experiencia de la transfobia, la discriminación institucional y la violencia

Sentirse mal y deshumanizado por la transfobia

Como la mayoría de las culturas se estructuran principalmente por una distinción binaria cisnormativa entre la biología masculina y femenina (es decir, una "matriz heterosexual"[10]), la experiencia más paradigmática y frecuentemente reportada de las personas trans es quedar atrapadas en las grietas de esta dicotomía: *"Nadie está oficialmente 'entre' o fuera de la matriz heterosexual; uno solo es hombre o mujer"*[97]; *"Naces en una categoría que lo determina todo y no puedes pasar a la otra… no tienes opción y tienes que ser lo que te corresponde por nacimiento"*[50]. En consecuencia, una de las experiencias más comunes y unificadoras que comparten las personas trans es la de sufrir niveles extremos de transfobia: *"Me miraban diferente por mi forma de vestir. No me gustaba usar churidar ni leggings. Mis compañeros de trabajo se burlaban de mi forma de vestir… Me hacían sentir mal"*[98].

El término "transfobia" se refiere a un conjunto de actitudes y sentimientos negativos, incomodidad, intolerancia, odio y comportamientos discriminatorios dirigidos hacia las personas trans. Estos se relacionan con la visión negativa y el estatus inferior que la sociedad, en su conjunto, otorga a cualquier comportamiento, identidad, relación o comunidad no cisnormativa o no heterosexual. La transfobia puede manifestarse (experiencias reales de discriminación y violencia), percibirse (temor anticipado a ser objeto de hostilidad) o internalizarse (adopción por parte del individuo de normas y expectativas culturales cisnormativas, lo que genera vergüenza o autodesprecio por no ajustarse a las definiciones hegemónicas de masculinidad o feminidad)[99,100].

Muchas personas trans pueden sentirse estigmatizadas y perjudicadas por la violencia simbólica internalizada desde su infancia: *"Creo que fue en el jardín de infancia o en primer grado… Algunas chicas mayores se me acercaron y me dijeron: 'Hemos oído que quieres ser un niño y que le rezaste a Dios para serlo'… Y me di cuenta: 'Dios mío… Algo anda mal conmigo'"*[39]. Las personas trans también pueden sentirse expuestas a *"miradas inquisitivas y continuas"*[70] que las exotizan: *"Me recuerda a todo ese circo de fenómenos… Es como el turismo, donde la gente dice: '¡Qué fascinante!'"*[37]. En general, pueden sentirse profundamente deshumanizadas: *"Creo que gran parte del sufrimiento queer está relacionado con… ser vistas solo como un cuerpo con partes, en lugar de ser vistas como un alma, o simplemente como un ser humano"*[101].

Las personas trans suelen ser objeto de estigma durante las interacciones online, o a través de la violencia facilitada por la tecnología (es decir, el ciberacoso), que incluye comentarios negativos, insultos, amenazas de daño y otras formas de abuso (ver más abajo): *"Muchos de los comentarios que he recibido han girado en torno a mi aspecto… recibes muchos comentarios desagradables y despectivos sobre tu cuerpo y quién eres"*[102].

La deshumanización inducida por el estigma social puede asociarse con un "estrés mental intenso y antinatural"[103] o con sentirse "sucio", "inadecuado", e incluso "equivocado" o "en un cuerpo equivocado": *"Sufrí mucho trauma psicológico. Llegué a un punto en el que empecé a cuestionarme a mí mismo. ¿Por qué soy así? ¿Por qué me pasa esto? Eso me hizo perder la confianza en mí mismo, lo que me llevó a intentar suicidarme en un momento dado. Solo para encontrar respuestas a todos los 'porqués'. ¿Acaso no soy un ser humano normal? ¿Soy realmente antinatural?"*[103].

Los sentimientos de deshumanización pueden, a su vez, fomentar una intensa sensación de opresión y vulnerabilidad a las agresiones físicas: *"Siempre me miraban fijamente… era extremadamente opresivo… no tenía identidad… solo había una fotografía mía que circulaba por ahí y la gente se reía de mí… siempre existe la certeza de que una mirada puede convertirse en una risa, en un puñetazo, en un arma"*[39].

La transfobia puede provocar diversas consecuencias negativas para la salud mental y física[104], incluyendo disforia de género y malestar corporal severo, autolesiones, trastornos alimentarios patológicos, abuso de sustancias, trastornos del estado de ánimo, pensamientos suicidas y una menor respuesta a los tratamientos médicos afirmativos[105-108]: *"De hecho, me deprimí mucho debido a la transfobia internalizada y a todas esas tonterías de… soy esto, pero esto es algo terrible de ser"*[37]; *"Siempre que me discriminaban o me sentía mal, bebía"*[71].

Sentir la presión de "pasar" como hombre o mujer

Varias personas trans pueden sentir que la sociedad espera de ellas que parezcan hombre o mujer (que "pasen"): *"De alguna manera, refuerza las expectativas de la sociedad sobre cómo debería ser el género, en contraposición a lo que es realmente el género"*[68]. En este contexto, "pasar" como género puede experimentarse como una prueba social sumamente estresante: *"El problema de pasar como género es que implica que las personas trans tienen que hacer un esfuerzo extra, extra, extra, extra para ser vistas como de su género y, si no lo logran, han fracasado de alguna manera"*[68].

La presión social asociada con el "pasar desapercibido" puede experimentarse como algo que *"tiende a borrar las identidades trans"*[68], ya que empuja a las personas trans hacia formas culturalmente aceptadas de autoexpresión y expresión de género: *"Definitivamente no puedo culpar a la gente por querer pasar*

desapercibida, porque así evitan todo el estigma negativo y todo lo terrible que se asocia con ser trans todo el tiempo"[68]. La carga percibida puede generar ansiedad o hipervigilancia en situaciones sociales (*"Cuando comencé mi transición, me preocupaba [pasar desapercibida]. ¿Qué tan femenina me veo? ¿Estoy enviando las señales correctas?"*[68]), o sentirse expuesta a la mirada constante de los demás (*"El otro día fui de compras, mostrando [mi] expresión femenina, y recibí muchísimas miradas… la gente se dio cuenta de que era trans… me sentí asustada y rara y… quise salir corriendo a casa y… volver a esconderme"*[50]).

En consecuencia, adoptar una apariencia femenina o masculina puede convertirse en una estrategia de autopreservación para defenderse del rechazo o la discriminación: *"Para mí, era una máscara. Detrás de ella, podía ser quien soy sin sufrir demasiado acoso… Nadie quiere, de verdad quiere, saber quién eres. Solo quieren que te veas como algo que conocen"*[50]*; "Los días que no me maquillo, me llaman 'señor'. Me confunden de género. Cuando llevo maquillaje, eso ocurre mucho menos"*[68].

Sufrir discriminación por género, uso del nombre anterior y microagresiones verbales

Muchas personas trans informan estar expuestas a experiencias frecuentes de uso incorrecto de pronombres, donde se les habla, intencionadamente o no, con un género con el que no se identifican: *"[El uso incorrecto de pronombres es] una guerra de identidades [que] es extrañamente insidiosa… De repente, siento que tal vez soy un chico. Me están llamando chico, así que…"*[109]. El uso incorrecto de pronombres puede estar asociado con una sensación de impotencia que se intensifica cuando se hace intencionadamente: *"Les he dicho que soy no binaria, y que no quiero que se dirijan a mí como ella, pero siguen haciéndolo de todos modos"*[93]. Esta sensación de impotencia y opresión puede experimentarse tanto en el ámbito privado como en el de instituciones públicas, e incluso en el mundo virtual: *"Un grupo de chicos cisgénero me acosó por ser trans. Comentaban todas mis publicaciones y fotos y me enviaban mensajes, usando pronombres incorrectos para referirse a mí y llamándome 'buena chica'"*[102].

El uso de pronombres incorrectos puede reforzar los sentimientos mencionados anteriormente: de indignidad o de sentirse mal o en el cuerpo equivocado: *"Me hizo sentir horrible y me hizo odiarme más de lo que jamás pensé. Me hizo sentir que algo andaba mal conmigo, en relación con mi identidad de género"*[102]. Estas experiencias pueden, con el tiempo, llevar a conductas de evitación en situaciones sociales: *"Cuando voy al gimnasio, siempre llevo auriculares puestos porque simplemente no quiero oír lo que pasa a mi alrededor"*[92].

Las personas trans también pueden experimentar con frecuencia actos de "deadnaming" (es decir, referirse a una persona por su nombre de nacimiento). Algunas personas trans no desean revelar sus nombres de nacimiento, ya que no coinciden con su identidad de género: *"[Mi nombre de nacimiento] no es quien yo fui en realidad. Es solo el que me dieron para que coincidiera con algo que parecía encajar, pero no fue así"*[44]. Por consiguiente, pueden sentir que el "deadnaming" es una gran falta de respeto hacia el esfuerzo invertido en el proceso de afirmación de su identidad de género: *"Creo que la gente simplemente no se da cuenta... de la frustración, el trauma y lo perturbador que es escuchar a alguien decirlo... [Simplemente] no lo mencionen, se supone que está muerto"*[109]. Sin embargo, otros podrían reconocer sus nombres de nacimiento como una parte esencial de su pasado: *"Sigue siendo parte de mí… Siento que, en cierto modo, protejo ese nombre. Aún significa algo para mí, y tal vez sea solo mi forma de ser"*[109].

Muchas personas trans también pueden experimentar sentimientos de autoinvalidación e insuficiencia debido a microagresiones verbales (p. ej., el uso de pronombres incorrectos): *"Creo que me preocupaba casi constantemente. Cada vez que interactuaba con alguien, me preocupaba si me llamarían señor o señora, ya sabes, él, ella, lo que sea"*[68]. Cada acto de invalidación puede sentirse como *"una pequeña descarga en el cerebro"*[110]. Puede provocar un estado agotador de hipervigilancia (*"[La microagresión] venía de prácticamente todas partes y no la dejaba de lado"*[93]) y una gran presión sobre la salud mental (*"Aunque lo esperes, es mentalmente desconcertante"*[68]).

Discriminación institucional diaria

Las personas trans suelen sufrir altos niveles de discriminación diaria en sus interacciones con las instituciones o al transitar por espacios públicos. Por ejemplo, la falta de espacios neutros en cuanto al género puede convertir acciones cotidianas en representaciones: *"Siempre me detengo antes de entrar en los baños de mujeres, para demostrar que no me siento cómoda usándolos y porque quiero que la gente sepa que este espacio no me corresponde" (comunicación personal)*. Esto demuestra cómo los espacios públicos pueden regular el género de maneras sutiles pero poderosas (una "producción social del espacio"[111]).

Otro ejemplo es que las personas trans pueden sentir que la naturaleza dinámica de su identidad de género no se reconoce en las visiones cisnormativas hegemónicas del género en los trámites administrativos: *"El formulario de solicitud de pasaporte del Reino Unido exige la confirmación de que no voy a revertir mi transición. El formulario no exige la confirmación de que las personas cisgénero nunca harán la transición"*[97].

Los problemas de vivienda son uno de los desafíos institucionales más inquietantes. Las personas trans suelen sufrir discriminación al buscar vivienda: *"En cuanto a la vivienda, ser trans siempre es motivo de preocupación; es tu hogar y quieres ser tú misma"*[112]; *"No conseguimos vivienda: si alguien quiere alquilar habitaciones, lo pensará dos veces antes de darnos una casa en alquiler"*[113]. Incluso cuando logran encontrar un lugar donde vivir, pueden tener que preocuparse por vecinos que no los aceptan: *"Aunque consigamos una habitación en alquiler, los vecinos presionan al propietario para que nos desaloje… independientemente de la disciplina que mantengamos, siempre hay alguna objeción"*[113].

También pueden darse muchos niveles de discriminación institucional en el ámbito laboral; por ejemplo, al solicitar un empleo: *"Si quieres acceder a un trabajo, tienes que vestirte de hombre y cortarte el pelo, porque si no, no te darán trabajo vestida de mujer"*[75]. Las personas que se someten a un proceso de afirmación de género mientras están empleadas pueden experimentar niveles particularmente altos de discriminación institucional: *"'¿Cómo me aceptará la empresa? ¿Como hombre o como mujer?' Incluso si se les asigna la categoría masculina, necesitan cambiar su documento de identidad y otros documentos. Eso será un problema"*[98].

La discriminación institucional también puede experimentarse durante las interacciones con la policía, donde se sienten bajo una

constante e injustificada sospecha de prostitución (*"Cuando una patrulla nos detuvo y nos arrestó una noche, porque nos acusaron de prostitución"*[75]), o temen ser castigadas y multadas debido a su identidad de género (*"Nos llevaron a la cárcel, esposadas como criminales, nos sacaron del bar y tuvimos que pagar una multa por daños morales a la sociedad o algo así"*[75]). Estas difíciles experiencias pueden erosionar la confianza de las personas trans en la ley y las instituciones: *"Si tú [como mujer trans] llamas a la policía porque te ha pasado algo, vienen a arrestarte a ti y no a quien te robó o te hizo algo… Solo por ser trans, terminas siendo la agresora"*[75].

En ciertas regiones, donde las normas religiosas imponen estrictos códigos de vestimenta según el género y prohíben las relaciones entre personas del mismo sexo, las personas trans pueden verse obligadas a someterse a una cirugía de afirmación de género para obtener un estatus legal, lo que lleva a muchas personas que no desean someterse al procedimiento a mudarse: *"Quiero irme porque aquí no puedo tener el género que deseo. Puedo consumir hormonas ilegalmente, pero entonces no puedo trabajar aquí"*[114]. En otros países, las personas trans pueden ser acusadas de violar normas religiosas y son altamente vulnerables a diferentes formas de abuso o persecución por parte de las autoridades: *"Para las personas transgénero, la ley religiosa sobre el travestismo representa un gran riesgo. Algunas ofrecen sobornos o favores sexuales cuando son arrestadas"*[115].

Debido a estas normas culturales, religiosas e institucionales altamente discriminatorias, muchas personas trans sienten que el mero hecho de existir ya es un esfuerzo arduo que requiere una lucha constante por la supervivencia: *"Siento que existir en sí mismo es un acto político"*[116]; *"No existía porque no me veía reflejada en la cultura"*[101].

Sufrimiento de abuso emocional, físico y sexual

Debido al alto estigma social asociado a los modelos de cisnormatividad hegemónica descritos anteriormente, muchas personas trans reportan frecuentes sentimientos de abuso emocional durante su infancia y adolescencia (*"De niña, me sentía violada cada vez que me obligaban a hacer algo. No me gustaba, pero tenía que comportarme como un niño. Me sentía abusada"*[70]) y en la edad adulta (*"Tenemos que empezar a ser resilientes, porque nunca se sabe qué va a pasar"*[117]). Expresar su identidad en espacios sociales también puede sentirse como caminar por un campo minado, y varias personas recuerdan momentos específicos en los que se dieron cuenta de ello: *"Si hubiera llevado falda aquí, no habría terminado bien, aunque sí habría querido llevarla"*[93]).

El maltrato emocional también puede experimentarse en la intimidad del entorno familiar (*"Mis padres me torturaban mentalmente a cada momento y me sentía como en una prisión"*[103]), o en las relaciones de pareja (*"Anhelaba compañía, cuando uno se siente solo… se tolera tanto maltrato… se aprende a aceptarlo"*[118]). Algunas personas también pueden sentirse presionadas a reprimir su identidad para complacer a su pareja: *"Mi expareja tenía la idea de que si me atraen las mujeres o me atraes tú, debes ser mujer"*[37]. Asimismo, otras personas pueden sentirse presionadas por su pareja para realizar la transición de género: *"Sus palabras fueron básicamente: 'o haces la transición médica o te dejo'"*[119].

Las personas trans también pueden sufrir graves abusos físicos y sexuales. El abuso puede incluir la mirada hostil de los demás (*"Todos me miran porque llevo un vestido ajustado, y todos intentan, casi como si tuvieran una visión de rayos X de Superman, ver a través del vestido y descubrir qué hay debajo, porque siempre que alguien te desnuda mentalmente, me siento sucia"*[118]); o una agresión sexual explícita, como tocamientos o acoso (*"Si me visto de forma femenina, me acosan sexualmente con frecuencia. Si me visto de forma masculina, me miran con malicia"*[37]). Estas experiencias pueden intensificar su sentimiento de cosificación y deshumanización: *"Mucha gente nos ve como objetos inanimados… No tienes ningún control sobre lo que te hacen"*[118].

El maltrato físico puede ocurrir incluso en el entorno familiar cercano (*"Les dije [a mis padres] que quería ser hombre. Mi padre, mi madre y todos empezaron a pegarme, me raparon la cabeza y me ataron las manos. Me mantuvieron desnudo en una habitación durante todo un día y me obligaron a usar ropa de mujer y a hacer tareas domésticas"*[98]); o en interacciones online (*"He recibido muchas amenazas de violación, y algunos hombres me han dicho explícitamente que quieren violarme y pegarme"*[102]).

La experiencia en las relaciones familiares, de amistad y de pareja

Dificultades para lograr la aceptación familiar

Muchas personas trans pueden tener dificultades para ser aceptadas por sus familias: *"Mi madre solía comprar conjuntos a juego para madre e hija para demostrar lo parecidas que éramos. ¡Lo odiaba!... Me entristecía que no pudiera ver mi verdadero yo"*[50]. Debido a la escasa aceptación de su identidad de género, estas personas también pueden tener dificultades para mantener vínculos con sus familias de origen: *"No puedo formar parte de mi familia si no me siento completo en mi identidad y no me siento pleno en mi totalidad"*[89]; *"No he salido del armario con nadie de mi familia, me hace sentir aislado y reservado"*[120].

Muchas personas pueden temer que su identidad de género sea descubierta (*"Siempre estaba ansiosa. Me aterrorizaba"*[76]) y que esto conlleve rechazo (*"No hables de ello, no pienses en ello"*[116]), falta de comprensión (*"Mi familia no lo acepta o no lo entiende, y sobre todo los pronombres 'elle' y 'elles'... así que no me llaman por mi nombre, y tampoco usan mis pronombres"*[93]), o incluso acusaciones de deshonrar a la familia (*"Mis parientes me dijeron que no podía aparecer en público a menos que usara hiyab [velo]. Todos me lo dijeron; me dijeron que estaba arruinando su reputación"*[114]).

Algunas personas trans pueden verse obligadas por sus familiares a adoptar roles y expresiones de género tradicionales, o incluso a casarse (*"No están preparados para aceptarlo. Les preocupaban los vecinos y los parientes. Empiezan a interrogarnos: '¿Por qué se visten así? ¿Qué les pasa?'. Nos obligan a casarnos"*[98]), mientras que otras pueden sufrir exclusión (*"Nuestros familiares dicen que [porque] somos así, [nuestros] otros hermanos no se casarán, así que no nos apoyarán, no nos permitirán [formar parte de] la familia"*[113]).

Muchas de ellas pueden tener que cargar no solo con sus propios problemas, sino también con la angustia de su familia: *"Más allá de la angustia personal, hay que añadir la angustia que se vive en la familia. Es muy pesada, o mejor dicho, extremadamente pesada. Esto afecta totalmente a tus comportamientos, actitudes… ¡esto convierte tu vida en un infierno, en una jaula!"*[70]. A veces, la

angustia familiar puede intensificar sus sentimientos de rechazo: *"Se enfureció. Simplemente dijo: 'No quiero saber nada. No me importa. Vete'. Eso dolió"*[38].

A veces, las personas trans pueden sentir que tienen que abandonar a su familia biológica, que no las acepta, para integrarse en una nueva familia que las apoye (*"Como eres independiente, no deberías sentirte obligado a mantener cerca a personas que no te aceptan… No hay nada especial en las personas que técnicamente son tu familia, pero te hacen sentir fatal"*[41]), o cortar lazos con ciertos familiares (*"Apenas veo a mi papá, casi nunca lo veo, pero es como si yo hubiera elegido a mi familia"*[41]).

Experimentar la familia, la comunidad y el parentesco como una base segura de apoyo

En otros casos, las personas trans pueden experimentar la familia como una base segura de diversos tipos de apoyo (instrumental, emocional, informativo[121]), particularmente en las primeras etapas del desarrollo: *"Mi mamá me ayuda. Por ejemplo, fuimos a la tienda casi de inmediato y me compró ropa nueva y me ayudó"*[122]; *"Mi papá me apoya mucho y siempre me pregunta: '¿Eres feliz?', y yo le digo: 'Sí', así que eso es todo"*[123].

El apoyo familiar puede percibirse como auténtico cuando va acompañado de acciones concretas: *"Cuando salí del armario, mi madre me decía: 'Te acepto, te sigo queriendo, lo que sea, todo eso'. Pero eso definitivamente no es lo mismo que apoyarme. Ahora está empezando a apoyarme, ya sabes, usando mis pronombres correctos, hablando de la terapia hormonal"*[122]. Al mismo tiempo, las personas trans también pueden reconocer que sus familiares necesitarán tiempo para asimilar su nueva identidad: *"[Mi madre] me ha apoyado todo el tiempo, pero, incluso hoy, a veces se le escapa algún pronombre. Creo que le ha costado un poco, aunque se esfuerza activamente por apoyarme"*[90].

En estos casos, la familia puede ser una fuente vital de apoyo emocional y constituye una base segura frente a posibles experiencias de estigma social y acoso: *"[El acoso] me puso muy triste… Me di cuenta de que mi madre tenía razón, que no saben lo que significa; no tienen educación, así que no dejé que me molestara más porque [si lo hacía] simplemente los dejaría ganar"*[124].

Algunas personas trans pueden encontrar consuelo y apoyo en la espiritualidad o en comunidades religiosas, así como en familias o estructuras de parentesco alternativas. Existen varios ejemplos de comunidades familiares no biológicas para personas trans en diversos países: *"Me sentía mejor aceptada en mi comunidad que en mi casa. Allí tengo una familia mejor. Me apoya como si fuera la mía. Y pensé que era mejor estar con ellos que estar sola en mi casa"*[125].

Rechazo por parte de compañeros o amigos

Muchas personas trans que no se ajustan a los estereotipos de género estándar pueden experimentar el rechazo de amigos y compañeros de escuela desde temprana edad: *"Mi vida escolar era un infierno. A veces ni siquiera quería ir. Solía decir: ¿Para qué voy si me van a molestar? Recuerdo que, en la secundaria, en algún momento, ya no quería ir a la escuela"*[126].

Algunos incluso pueden sufrir castigos psicológicos o mentales por su diversidad: *"En la escuela, los profesores me confrontaban con frecuencia. Decían que un hombre no debía comportarse así. Que un hombre no debía depilarse las cejas. Me castigaron muchas veces por ser quien era. Cuando me decían que era un hombre, me ponía nervioso"*[127].

Con frecuencia, la vida escolar puede intensificar el sufrimiento subjetivo, porque puede amplificar los modelos binarios de género cisnormativos: *"Todos sabían que eran niña o niño, y era como si te llamaran 'él' o 'ella'… y fue entonces cuando supe que no era como los demás; no era lo que era… físicamente"*[38].

Sentir la amistad como una fuente importante de felicidad y resiliencia

En otros casos, encontrar un grupo de amigos que sea comprensivo y acogedor se destaca como una importante fuente de felicidad (*"Estar rodeada de personas a las que quiero, estar rodeada de personas que me apoyan, estar rodeada de personas que me importan; eso es muy importante para mí"*[74]) y de validación (*"Por muy bien que me hable a mí misma, siempre se siente muy bien recibir cumplidos de otras personas. Y siempre se siente muy bien que la gente me afirme"*[101]).

Los amigos pueden proporcionar un sentido de pertenencia y de inclusión como parte de un grupo social: *"Me hace feliz cuando mis amigos me escriben… y saber que piensan en mí y que me incluyen"*[74]. Ser bienvenido y aceptado por los amigos puede ser importante para sentirse más cómodo con el propio cuerpo y la identidad de género recién formada: *"Simplemente encontrar un espacio donde puedas abrazar y aprender a aceptar tu identidad"*[41].

Los amigos también pueden convertirse en importantes fuentes de apoyo emocional frente al estigma, la discriminación o el malestar psicológico: *"Busca personas con las que puedas hablar, que sean positivas y que te escuchen… porque eso es muy importante"*[41]. Por lo tanto, encontrar una comunidad de amigos acogedora y afín puede ser una fuente importante de resiliencia para las personas trans: *"Suelo rodearme de personas que se parecen un poco más a mí, en el sentido de que no juzgan a los demás por quienes son"*[128].

En este sentido, los espacios públicos que permiten a las personas trans experimentar conexión, alegría y simplemente respirar pueden ser factores importantes que facilitan este proceso: *"En la ciudad donde vivo, hay un café queer desde hace algunos años, donde se reúnen muchas personas trans. Aunque no necesariamente conozco a la mayoría de la gente ni hago muchos amigos nuevos, siento un enorme alivio en cuanto entro: una sensación de orgullo, alegría y fortaleza. Es un espacio donde no tengo que estar a la defensiva, donde nos reconocemos en silencio. Un lugar donde puedo simplemente ser una madre no binaria trans con mi hijo/a, sin sentirme observada ni tener que controlar cómo nos movemos y nos relacionamos como familia" (comunicación personal).*

Los amigos virtuales y las redes sociales online también pueden permitir a las personas consolidar un sentido de pertenencia (*"Al ser de un pueblo pequeño, siempre he sentido que no pertenecía a ningún lugar, pero cuando entro en mis redes sociales habituales, siento que he encontrado un lugar donde puedo ser yo misma. No tengo que esconderme ni hacerme pequeña, puedo simplemente ser yo misma y no preocuparme por lo que piensen los demás"*[96]); o mitigar sentimientos de insuficiencia (*"Ahora, por fin siento que tengo un verdadero hogar online. En Tumblr,*

sin embargo, me siento normal. Estoy rodeada de otras personas como yo"[96]).

Las redes virtuales también pueden proporcionar un respiro de las experiencias de transfobia (*"En ese lugar desolador donde mis amigos estaban a varios estados de distancia, internet fue mi salvación"*[96]) o angustia psicológica (*"Las comunidades y los fandoms online han sido un escape de la vida cotidiana durante agresiones sexuales, depresión y pensamientos e intentos suicidas"*[96]).

Sentirse restaurado al afirmar las relaciones de pareja

Algunas personas trans pueden tener dificultades para establecer relaciones de pareja. La exposición a experiencias de maltrato y rechazo durante la infancia (especialmente cuando se repiten) puede llevar a que las personas internalicen mensajes negativos sobre sí mismas, lo que afecta su capacidad para establecer relaciones de pareja íntimas y genera actitudes y expectativas pesimistas: *"Me miro al espejo y me dan ganas de derrumbarme y preguntarme si soy tan buena persona, o tan guapa, ¿por qué siempre soy un secreto? ¿Por qué nadie me acepta? Yo me acepto y me quiero. Eso es fácil. ¿Por qué nadie más lo hace? Llegas a un punto en el que piensas: ¿estoy destinado a estar solo el resto de mi vida?"*[129].

Incluso la experiencia de conocer gente nueva y tener citas puede convertirse en una experiencia desafiante: *"No puedo salir con chicos gays porque no soy un hombre. No puedo salir con mujeres heterosexuales porque no soy un hombre, pero tampoco puedo salir con mujeres gays ni con hombres heterosexuales porque todavía piensan que soy un chico. Es como estar en esa extraña zona gris intermedia ahora mismo"*[119].

Acercarse a gente nueva los expone a una posible discriminación o rechazo. Sin embargo, el mundo digital puede ofrecer cierta protección: *"Por ejemplo, si es una aplicación de citas, puedo poner en mi biografía que soy transgénero, así que si no te gustan las personas transgénero, simplemente déjame en paz… No quiero hablar con alguien y luego oírle decir algo horrible sobre las personas trans"*[119].

Cuando logran establecer relaciones de pareja, pueden sentir un espacio íntimo donde su identidad de género puede ser expresada, explorada y fortalecida: *"Desde el primer día, [mi pareja] no ha hecho más que validar mi existencia como mujer y me ha empoderado también"*[130]. Para otras, sus parejas pueden actuar como modelos a seguir o motivadoras para reconocer sus cuerpos (*"Me llamó 'Chrissy' y me dijo: 'Deja de mentir. No te sientes cómoda en tu cuerpo'. Y yo respondí: 'No'… Y entonces me trajo una peluca, me maquilló, me trajo ropa nueva y me convirtió en una chica completa"*[56]); o proporcionar fuentes importantes de apoyo emocional para ayudarlas a sobrellevar sentimientos negativos (*"Expreso sentimientos de disforia física o social y mi pareja me asegura que mis sentimientos son válidos y expresa compasión por mi malestar"*[131]).

El apoyo y la afirmación de la pareja pueden ser cruciales en el contexto de las relaciones sexuales: *"Ha sido genial tener a alguien que me entienda y me apoye. Sin duda, facilita la comunicación sobre mi estado emocional o cómo me siento con respecto a mi cuerpo o el sexo"*[132]. Sin embargo, la insatisfacción corporal puede aumentar la autoconciencia durante las relaciones sexuales, lo que interfiere con el disfrute y el deseo sexual (*"Creo que hay momentos en los que puedo ignorar mi pecho y no tener que pensar en ello. Pero el sexo dificulta hacerlo"*[132]), lo que podría llevar a conductas de evitación (*"No tengo el cuerpo adecuado para complacer plenamente a mi pareja y a menudo siento que mi cuerpo no me sienta bien cuando estoy con ella, lo que suele resultar en que no tengamos mucho sexo"*[133]).

El respeto y la comprensión de las preferencias sexuales de una persona pueden volverse esenciales para relaciones sexuales positivas: *"Como [mi pareja] también es no binaria, trans y se le asignó el sexo femenino al nacer, entiende la disforia de pecho, así que tendremos relaciones sexuales de forma respetuosa de los límites… a veces me gusta que me toquen el pecho, a veces no"*[132].

Sin embargo, en otros casos, las personas trans pueden experimentar relaciones de pareja tóxicas, que incluyen abuso emocional, verbal y sexual. Estas experiencias se han detallado anteriormente.

LA EXPERIENCIA VIVIDA DE RECIBIR ATENCIÓN Y APOYO

Esta sección explora tres dimensiones de la experiencia vivida de recibir atención y apoyo: a) la experiencia vivida de buscar ayuda y recibir atención médica física; b) la experiencia vivida de acceder a atención médica de afirmación de género; y c) la experiencia vivida de recibir atención médica de salud mental.

La experiencia vivida de buscar ayuda y recibir atención médica física

Experimentar rechazo y desvalorización

Una experiencia común entre las personas trans en sus interacciones con los sistemas de salud es sentir que sus identidades de género son rechazadas por profesionales o instituciones: *"Más allá de los profesionales de la salud, el denominador común entre las personas trans es nuestro miedo a las instituciones médicas. Nuestra identidad no se respeta, a pesar de las leyes por las que luchamos"*[134]. Esto puede convertir la interacción con los servicios de salud en una experiencia *"completamente angustiante y aterradora"*[135].

La discriminación anticipada puede ser una barrera común para la búsqueda de ayuda: *"Un día, cuando estaba muy enferma, creo que tenía una ITS [infección de transmisión sexual], fui al mismo centro de salud que me había estigmatizado en el pasado. Mientras estaba en la entrada, recordé lo que había sucedido antes y decidí parar y volver a casa"*[136].

Las experiencias negativas son variadas y pueden abarcar desde el uso del nombre anterior (*"No tienes por qué ser grosero sacando a relucir cosas que no tienen nada que ver. Mi nombre 'real' no tiene nada que ver con el examen"*[137]), hasta experiencias más explícitas de rechazo o negativa a recibir tratamiento (*"Dos médicos me han negado tratamiento este año, y le dije a uno de ellos: 'Me acaba de decir que vaya a otro médico', y él me respondió: 'Yo no trato a personas como usted, no sé nada de usted'"*[87]).

Las experiencias de discriminación en la atención médica pueden generar sentimientos de desvalorización y alienación respecto a los servicios de salud (*"Me ha hecho dudar en buscar cualquier otra ayuda médica", comunicación personal*), ya que la persona puede sentir que no hay lugar para las personas no conformes con su género: *"Es como si solo hubiera hombres y mujeres, ¿entiendes? Y*

por tanto, solo hay tratamiento para esas personas"[61]. Las personas trans también pueden reportar que los profesionales de la salud no están preparados para facilitar su acceso a la atención médica: *"Es como si dijeran: 'Oh, no estamos seguros porque eres trans. Esto es diferente para nosotros. No sabemos cómo tratar esto'"*[138].

El resultado puede ser una experiencia de desequilibrio de poder extremo entre la persona y los sistemas de salud: *"[Me] siento muy atrapada por mi médico para presentarme de cierta manera, y si me desvío aunque sea un poco, no tendré opciones"*[139]. Su identidad de género puede, por lo tanto, sentirse como un obstáculo para recibir una atención médica adecuada: *"Una de las razones por las que no revelo mi género en situaciones médicas es porque me preocupa recibir peor atención médica, que se me ignore deliberadamente, o que se pase algo por alto, o que mi caso no se tome en serio"*[87]. Las personas trans pueden sentir entonces que necesitan negar su identidad para acceder a la atención médica: *"Si voy, la gente me va a mirar raro. Ya sabes, los médicos me tratarán diferente. Las enfermeras podrían tratarme diferente… Así que simplemente usé mi nombre de nacimiento y fingí ser una mujer cisgénero"*[140].

Sentirse cosificadas

Cuando las personas trans revelan su identidad en los entornos de atención médica, pueden sentirse deshumanizadas o cosificadas y tratadas de manera diferente a los demás: *"En el momento en que mencioné que soy trans, todo… se redujo a que soy trans. Es como si me trataran como una figura de cartón bidimensional, sin más aspectos que el hecho de tener que cambiar mi cuerpo y mi historia de género"*[141]; *"No necesitamos ningún trato especial porque somos seres humanos normales"*[61]. También pueden denunciar que los profesionales de la salud hacen suposiciones sobre sus vidas privadas basadas en prejuicios: "*Mi proveedor de atención médica hacía suposiciones sobre mí solo por mi raza y por ser transgénero. Como, 'Ah, ¿así que eres trabajadora sexual? ¿Eres esto, eres aquello?'"*[142].

El miedo a sentirse expuesto y cosificado puede convertir las citas médicas en experiencias que generan mucha ansiedad. Esto puede ocurrir, por ejemplo, durante los exámenes (*"Todavía tenía la sensación de que ella [una doctora] me veía como… eh, una especie de ser exótico… Creo que estaba científicamente fascinada conmigo, pero no creo que nunca me haya visto realmente como un ser humano"*[39]), o mientras se espera para ser atendido (*"No somos fenómenos ni animales de zoológico para ser observados y comentados. Honestamente, prefiero que me ignoren visualmente a que me miren fijamente entre la sala de espera y la sala de examen"*[137]).

Esta cosificación puede verse acentuada por la falta de espacios o instalaciones neutrales en cuanto al género, como los baños (*"Tenía muchas ganas de ir al baño todo el tiempo, no me sentía cómodo, así que aguanté"*[143]), o por la falta de privacidad necesaria durante las visitas (*"Ese fue el peor día de mi vida. En esta unidad de urología, nada es privado. No hay conversaciones privadas. Este es un espacio abierto, estás rodeado de otros pacientes"*[52]).

Sentirse validado y atendido

Sin embargo, muchas otras personas trans reportan experiencias positivas en sus interacciones con los servicios de salud, como sentirse bienvenidas y validadas en sus identidades de género: *"De hecho, la enfermera me hizo algunas preguntas mientras estaba allí, y me dijo: '¿Cómo prefieres que te llamen?' Me lo preguntó directamente, lo cual me pareció mucho más acogedor"*[110].

La validación también puede sentirse a través de actitudes profesionales y sin prejuicios del personal de salud (*"Cuando fui a ver a la cirujana, supe de inmediato que aceptaba mi sexualidad… su principal preocupación era asegurarse de que yo estuviera bien, pero no tomó ninguna decisión por mí; cualquier decisión que yo tomara sería mi decisión"*[87]), y la disponibilidad de instalaciones de género neutro que no obligan a las personas a encajar en un estereotipo de género. un modelo de género binario (*"Cuando me hicieron la radiografía… no había vestuarios separados por género, eran solo una especie de cubículos pequeños, lo cual estaba bien porque no tuve que elegir uno incómodamente"*[143]).

Estas experiencias pueden ser esenciales para sentirse atendido y escuchado: *"[Mi interacción con mi médico] me hizo sentir que realmente me iba a escuchar cuando le hablaba y que él realmente me estaba escuchando y prestando atención a lo que decía"*[138]. Las personas trans también pueden valorar que se respete su cuerpo durante las citas médicas: *"En el [nombre del hospital], la formación es… extremadamente avanzada en lo que respecta a las personas trans. Lo primero que preguntan es: '¿Podemos tocarte?' y uno responde: 'Por supuesto'. Y me preguntaron: '¿Podemos examinarte?' Tampoco fueron demasiado invasivos"*[144].

La experiencia vivida de acceder a la atención médica de afirmación de género

Sentirse perdido en el laberinto de la atención médica de afirmación de género

La experiencia de acceder a la atención médica de afirmación de género a menudo se siente como estar perdido en una *"pesadilla burocrática"*[140]. Las personas que buscan apoyo para someterse a un proceso de intervenciones físicas pueden tener que superar una serie de barreras estructurales, como la baja disponibilidad de servicios especializados, la inconsistencia de regulaciones y procedimientos, las largas listas de espera, los altos costos y las largas distancias[63,71,138,140,144-146].

El proceso puede sentirse como recorrer un laberinto interminable: *"Una vez que superas la lista de espera, estás listo para enfrentarte al primer jefe: la clínica de género. Te harán pasar por un sinfín de trámites y te harán un millón de preguntas indiscretas… y si tienes suerte, te recetarán hormonas. Luego, quizás dos años después, subes de nivel y ¡zas!, te topas con el segundo jefe: la cirugía de reasignación de género"*[141]. Esto puede generar una creciente sensación de impotencia, frustración y ansiedad, acentuada por la frecuente percepción de que las personas corren contrarreloj para iniciar su proceso de afirmación de género, lo cual *"genera mucho estrés"*[110].

Como resultado, las personas trans pueden recurrir a la automedicación (*"Empecé a tomarlas [hormonas de reasignación de género] en 2011, pero no me las recetó el médico; mi amiga las tomaba y yo también empecé a tomarlas"*[52]), o recurrir al mercado negro, *"comprando hormonas de forma clandestina"*[144] (*"No es casualidad que la gente recurra a otros medios; no esperan, es su vida. Nadie quiere esperar para ser feliz"*)[146].

Otros pueden sentirse obligados a aprender a "actuar" o "jugar" dentro del sistema, ensayando a menudo lo que van a decir durante las citas: *"Ensayé cuidadosamente lo que quería decir exactamente antes de la cita" (comunicación personal)*; *"Teníamos un grupo de apoyo… [ellos] te hacían simulacros de entrevistas. Como entrevistas falsas, para que supieras exactamente qué decir"*[139]. Mediante estos métodos, las personas trans pueden intentar simplificar su identidad y resultar *"creíbles para los médicos, para que los 'profesionales' puedan compararlas con una casilla de verificación, para recibir la atención que necesitan" (comunicación personal).*

Sentirse aliviado o desafiado al recibir un diagnóstico de disforia de género

Los países y los sistemas de salud varían significativamente en sus políticas específicas para personas trans[147]. En algunos países, un diagnóstico médico formal es un requisito para acceder a la atención de afirmación de género, especialmente un diagnóstico de "disforia de género". Algunas personas trans pueden, por lo tanto, sentir que este diagnóstico les ha ayudado a comprender sus experiencias: *"¡Sentía que no era normal!... ¡Que solo podía estar loca!... Desde el momento en que me dijeron: 'En tu caso particular, es normal… ¡No estás loca! No es algo que te hayas inventado. No eres la única; no estás sola'. Eso fue como quitarme un peso de encima. ¡Fue muy, muy positivo!"*[34].

Pueden ver en el diagnóstico un reflejo y una validación de sus experiencias personales de angustia: *"No es un mal término. Es decir, es un término que también se usa con orgullo. Es decir, sufro, tengo disforia… Es decir, no tiene connotaciones negativas ni positivas en mi opinión. Es un término neutro que se puede usar"*[148]. El diagnóstico puede considerarse un momento clave en el proceso de transición: *"Fue un hito útil darme cuenta de que mis sentimientos hacia mí mismo son disforia, y no necesariamente otras afecciones" (comunicación personal).*

Por otro lado, muchas personas trans pueden sentir que el diagnóstico patologiza sus experiencias: *"Lo cambiamos de trastorno a disforia… Bueno, el hecho de que esté en el DSM y el hecho de que sea una disfunción o una disforia, significa: 'Hay algo malo en ti'"*[149]. La necesidad de que las personas trans se sometan a una prueba diagnóstica también puede experimentarse como invalidante: *"Es decir, el hecho de que tengan que hacerme pruebas me pone de los nervios; jamás entenderé que son ustedes quienes deciden lo que merezco ser… Pueden ayudarme, pero no pueden ser quienes decidan lo que soy"*[148].

Algunas personas trans pueden sentirse presionadas a hablar de sus experiencias de una manera que cumpla con los criterios diagnósticos requeridos (*"Me veo obligada a actuar una vez más para demostrar que estoy lo suficientemente 'trastornada' o soy 'lo suficientemente trans' como para merecer atención", comunicación personal*), lo que genera una relación difícil con el equipo de atención médica desde el principio (*"Simplemente creo que todo el modelo diagnóstico es increíblemente perjudicial… lo que se obtiene es gente mintiendo sobre su experiencia"*[150]).

La experiencia vivida de recibir atención de salud mental

Miedo a la atención de salud mental

Para muchas personas trans, el miedo puede ser una barrera emocional común para buscar apoyo en salud mental. Puede implicar miedo a ser "*trivializada*"[151] o juzgada por el terapeuta (*"Recuerdo que una vez estaba sentada con un consejero y simplemente no podía hablar. Tenía muchas ganas, pero tenía miedo a ser juzgada"*[152]), a no ser tomada en serio (*"Siempre me aseguraba de usar falda, siempre me aseguraba de estar completamente maquillada, y siempre me aseguraba de verme lo más guapa y, entre paréntesis, 'femenina' posible. Cuando vas a ver a tu psiquiatra, a tu psicólogo, o a tu terapeuta, tienes que verte lo más femenina y glamurosa posible para que sepan que te lo tomas en serio"*[152]); o a ser etiquetada como "enferma mental" debido a sus identidades de género no normativas (*"Ellos [los psiquiatras] lo trataban como una especie de enfermedad. Pensaban de esa manera"*[103]).

Las personas trans pueden sentirse patologizadas: *"He aprendido lo fácil que es interpretar todo sobre mí –incluido mi género– desde la perspectiva de una enfermedad mental… Temo constantemente que todo lo que diga –especialmente cualquier cosa que se desvíe de la norma– se interprete como parte de los diagnósticos psiquiátricos que me asignaron en el pasado (o posibles nuevos diagnósticos)" (comunicación personal); "Mi identidad no binaria a menudo se ha tratado como otro síntoma, otra inestabilidad que hay que controlar. Esa historia dificulta buscar ayuda: cada conversación terapéutica se siente como caminar sobre la cuerda floja entre ser creída y ser patologizada" (comunicación personal).*

Una preocupación relacionada puede no ser considerado como una persona íntegra (*"Las personas transgénero van a ir a terapia y la mayoría de sus problemas no tienen nada que ver, específicamente, con ser transgénero"*[153]), lo que lleva a la sensación de que *"cualquier cosa que esté mal conmigo puede atribuirse a que soy trans cuando puede que no tenga nada que ver con ello"*[151].

Sentirse vulnerable y expuesto

Para muchas personas trans, el encuentro terapéutico con un profesional de la salud mental puede experimentarse como un espacio de intensa vulnerabilidad: *"Tengo que decirte quién soy, y eso me asusta porque nunca lo he hecho excepto con personas que elijo… Me estoy exponiendo contigo, y esto para mí es… Es perturbador, esto es realmente un trauma, como estar desnudo frente a un completo desconocido"*[148]. En la relación terapéutica íntima, las actitudes invalidantes de los profesionales pueden sentirse como una traición a la confianza y agravar o reavivar sentimientos de culpa o inconveniencia: *"[El uso incorrecto de pronombres] pone en marcha un proceso de autosabotaje total o de intento de hacerme daño"*[150]. Las personas también pueden reportar haber sido presionadas por profesionales de la salud mental para revertir su proceso de afirmación de género: *"Ella [la terapeuta] quería que volviera a vivir como un hombre. Lo intenté. No puedo… Creo que la ofendió mucho [que no volviera]"*[76].

Otras experiencias adversas con la atención de la salud mental pueden incluir: retroalimentación invalidante que generó sentimientos de responsabilidad y culpa: *"La psicóloga infantil dijo que mi 'diferencia' perjudicaba a mi madre y a mi hermana: madura, deja de ser egoísta, piensa en los demás y ponlos primero… [Mi diferencia] quedó sin nombre, enterrada en una tumba"*[97]. Por lo tanto, las personas trans pueden buscar profesionales de la salud mental que *"sepan de lo que hablan"*[153] y que hayan recibido formación y tengan experiencia trabajando con personas no con-

formes con su género: *"Solo iría a un terapeuta si supiera que es receptivo con la comunidad LGBT o que se especializa en ello. Así que imagino que un terapeuta convencional no sabría nada al respecto"*[153].

Experimentar la atención de la salud mental como un filtro

En otros casos, los servicios de salud mental pueden percibirse como un filtro para acceder a la atención de afirmación de género: *"Tengo miedo de que mi identidad no sea respetada o sea negada por tener un diagnóstico de salud mental"*[151]. Esta experiencia es especialmente relevante en aquellos sistemas de salud donde un diagnóstico de disforia de género es un requisito formal: *"Muchos terapeutas solo permiten que las personas trans binarias inicien la terapia de reemplazo hormonal y no creen que las personas no binarias deban recibir terapia hormonal. Tenemos que cumplir ciertos requisitos de género binario para tener acceso a ella"*[154].

Esto puede llevar a ocultar o minimizar los problemas de salud mental por temor a que se les niegue el apoyo para la afirmación de género: *"Cuando comencé mi transición, tenía muchos problemas con… depresión y muchos pensamientos suicidas… No quería decir nada que pudiera ser un obstáculo para empezar con las hormonas… Así que recuerdo que en ese momento pensé: ¿cómo le explico al médico que me identifico con estos síntomas [de disforia de género] sin parecer mentalmente inestable?"*[155]; *"Aunque diga la más mínima cosa, como que me siento un poco deprimida, se aferran a ello y detienen todo el proceso. Es como si buscaran un motivo para detenerme, o un motivo para decir que dudo de mi misma, o que ellos dudan de mi"*[141].

Las personas también pueden enmascarar sentimientos de insatisfacción con los resultados de las intervenciones (*"Básicamente decía que… estoy contenta con el resultado de mis cirugías anteriores. Y eso fue lo que hice. Pero no era del todo cierto y sentía que no podía ser completamente sincera con estas personas [de la clínica de género]"*[155]), porque temen que expresar sus verdaderos sentimientos pueda llevar a un diagnóstico de "trastorno dismórfico corporal" que detendría las intervenciones posteriores: *"No querían [de la clínica de género] realizarme la cirugía [genital] porque pensaban que estaba tan disgustada con los resultados de mis cirugías [de feminización facial] que no podría soportar la cirugía genital"*[79].

Del mismo modo, las personas que consideran la detransición pueden sentir que no reciben apoyo de los profesionales de la salud mental (*"Nadie tenía ni idea ni experiencia, así que no pudieron ayudarme, lo que me hizo sentir aún más sola y convirtió la detransición en algo mucho más difícil mentalmente que la transición"*[84]), o puede que no confíen en ellos, evitando consultarlos (*"De hecho, dejé de hablar con ellos [los clínicos]… Sentía que se iban a enfadar conmigo [por la detransición]"*[89].

Experimentar relaciones sanadoras con profesionales de la salud mental

Para otras personas trans, las relaciones con profesionales de la salud mental pueden proporcionar un espacio seguro para hablar de aspectos de su vida que habían permanecido inexplorados durante mucho tiempo: *"Era como pelar una cebolla, todas las capas, había lágrimas, cariño, otra lágrima, otro drama con cada capa que se desprendía. Sentía que me estaba refinando y encontrándome a mí misma. Fue un viaje de descubrimiento"*[152].

Los enfoques flexibles y no directivos que facilitan un proceso de autoexploración sin hacer suposiciones ni intentar imponer una visión específica[156] pueden ser particularmente valiosos (*"Puedo ver, en cierto modo, lo que estaba haciendo, en el sentido de que reflejaba lo que yo decía, para poder ordenarlo en mi cabeza, pero fue realmente bueno hablar con alguien al respecto"*[152]), así como profesionales que aceptan la singularidad de la persona y evitan actitudes reduccionistas (*"De hecho, me dijo que hay más de una manera de ser trans… y creo que fue la primera vez que escuché a un profesional, en cualquier ámbito, decir eso. Así que fue fantástico, fue reconfortante"*[150]).

Durante el proceso de afirmación de género, los profesionales de la salud mental pueden ayudar a las personas a tomar decisiones informadas y recuperar el control sobre sus vidas y cuerpos (*"Hace poco fui a un psiquiatra… por mi histerectomía, y querían asegurarse de que fuera lo correcto para mí, y ambos estuvimos de acuerdo en que era lo correcto para mí, y que estoy listo"*[153]), y ayudar a abordar las dimensiones sociales, familiares y emocionales concomitantes del proceso (*"Cuando empecé a tomar hormonas, fue como si toda mi ira por haber nacido mujer, se hubiera resuelto"*[149]).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio escrito en colaboración sobre la experiencia vivida por personas trans, en el que expertos por experiencia y académicos buscaron y extrajeron relatos en primera persona, y los evaluaron conjuntamente. Su principal mérito radica en haber abordado las complejas experiencias de las personas trans, reuniendo una amplia gama de actores y perspectivas en primera persona, así como diversos tipos de conocimiento que desafían y reconfiguran los campos de conocimiento establecidos. Este método colaborativo mitiga la injusticia epistémica derivada de la exclusión de voces relevantes o de la falta de inclusión significativa de las mismas.

El estudio reconoció y adoptó deliberadamente la complejidad, ambigüedad e incertidumbre de las heterogéneas experiencias vividas por personas trans. El esfuerzo necesario para completarlo superó nuestras expectativas iniciales, requiriendo cuatro años de dedicación continua y compromiso constante.

Un desafío importante fue acordar un término general que abarcara las experiencias vividas y, al mismo tiempo, respetara las perspectivas individuales en primera persona. Cabe destacar que el desacuerdo inicial entre los coautores no se limitó a reflejar la división entre académicos y expertos por experiencia (de hecho, algunos coautores pertenecían a ambos grupos), sino que involucró a los propios expertos por experiencia. Por ejemplo, si bien el término general propuesto inicialmente por estos expertos fue "personas que se identifican como trans", posteriormente les preocupó que su uso (especialmente el de "hombres que se identifican como trans") se hubiera asociado exponencialmente con sentimientos transfóbicos. En consecuencia, finalmente prefirieron el término general "personas trans".

Estas observaciones son paradigmáticas y útiles para fundamentar la interpretación general de los hallazgos de este estudio. Los rápidos cambios en la terminología trans demuestran que "ser

trans" no puede ser comprendido completamente por una entidad cristalizada y definida categóricamente. Las personas trans constantemente subvierten las normas y estructuras binarias y cisnormativas que aún dominan gran parte de la ciencia, la política y los medios de comunicación. En pocas palabras, se espera que una persona nacida con órganos reproductores masculinos actúe, sienta y piense de manera "masculina", mientras que una persona nacida con órganos reproductores femeninos actúe, sienta y crea de manera "femenina"[157]. Esta norma suele ser impuesta por la sociedad y limita las posibilidades humanas, ya que nuestra experiencia vivida demuestra que existen casos en los que las mujeres no actúan, sienten ni piensan de manera "femenina", y viceversa[158]. Para algunas personas, identificarse como trans es una forma de empoderarse y sentirse orgullosas de quienes son, al adoptar conscientemente un nombre que históricamente se ha utilizado como un insulto denigrante, desafiando al mismo tiempo activamente las estructuras cisnormativas predominantes y opresivas de las sociedades en las que viven[10].

El objetivo principal de este estudio no era, obviamente, explorar los estados psicopatológicos en el contexto de categorías psiquiátricas o médicas. Por otro lado, reconocer que las experiencias de las personas trans son muy heterogéneas y no deben ser patologizadas por paradigmas médicos no excluye el intento de describir las experiencias más representativas. Por ejemplo, en otra publicación reciente[29], hemos abordado las experiencias vividas por personas que intentaron suicidarse, reconociendo que el suicidio es un comportamiento humano que no puede ser comprendido completamente por el conocimiento médico.

La perspectiva en primera persona adoptada en este estudio indicó que la identidad de género es un espectro dinámico y en constante evolución, más que una condición estática. De hecho, la experiencia vivida por personas trans se caracteriza por una rica diversidad de experiencias de identidad de género, que incluyen identificarse como hombre o mujer, pero también simultáneamente como hombre y mujer y otros géneros, o como género fluido. Cada vez más personas en todo el mundo reconocen la identidad de género como una experiencia en constante evolución que continuamente encuentra nuevas formas de manifestarse en el mundo, y que asumir acríticamente estructuras binarias y cisnormativas perpetúa y refuerza la injusticia epistémica, las actitudes negativas, los prejuicios y la discriminación, incluida la discriminación institucional hacia las personas que muestran una identidad de género variable o inconforme.

En la mayoría de los casos, en algún momento de su vida, las personas trans comienzan a descubrir una identidad de género incierta, cuestionando el género que se les asignó al nacer. Esta experiencia está estrechamente relacionada con una sensación generalizada de estar en el cuerpo equivocado y una desconexión mente-cuerpo. Sin embargo, la narrativa del "cuerpo equivocado" debe interpretarse críticamente. La incomodidad corporal y la sensación de "no encajar" a menudo no surgen de la incongruencia de género individual, sino del estigma y el estrés asociados con la negociación de las interacciones sociales en contextos dominados por la heteronormatividad, particularmente en relación con los roles de género, las expectativas y las percepciones de los demás. Las personas trans perciben una discrepancia entre su identidad de género y el nombre y género que figuran en su pasaporte, sus derechos a la asistencia social e incluso la búsqueda de empleo. En este sentido, es posible distinguir entre la incomodidad corporal o la sensación de "no encajar" y la incomodidad de género social o la sensación de "no encajar"[159]. Además, como indica nuestra revisión de experiencias en primera persona, el sufrimiento no siempre es una experiencia inherente a ser trans. El orgullo y la alegría constituyen componentes fundamentales y fuerzas impulsoras en muchas experiencias vividas por personas trans, aunque estos aspectos han estado poco representados en la investigación[73].

Otra experiencia característica de las personas trans es el proceso de afirmación de género, mediante el cual comienzan a vivir de acuerdo con su identidad de género. La experiencia vivida de la afirmación de género se caracteriza a menudo por una búsqueda personal constante de una redefinición corporal y mental del yo. Para muchas personas, este proceso implica cambios en sus cuerpos para comunicar mejor su identidad de género vivida, simbolizada por una apariencia nueva y restaurada. La afirmación del género se consolida a través de cambios de comportamiento específicos, como la adopción de un lenguaje inclusivo que reconozca plenamente las variaciones de la identidad de género fuera de las normas cisnormativas predominantes.

La búsqueda de una identidad y un lenguaje propios surgió como un proceso fluido de gestión de la tensión entre la autodefinición y la comprensión social. El lenguaje puede percibirse simultáneamente como liberador y restrictivo[160]. Por un lado, el lenguaje es una de las principales herramientas para la autodefinición y la comprensión; por otro lado, las personas trans pueden sentirse obligadas a explicar, simplificar, traducir y, en ocasiones, justificar sus identidades con términos más fáciles de entender o aceptar por los demás. Sin embargo, las personas trans pueden carecer de palabras y términos para definirse. Esta ausencia de un lenguaje compartido, y por lo tanto de reconocimiento social, constituye un tipo de injusticia sistémica denominada "injusticia hermenéutica"[161]: las personas trans no pueden comprender ni interpretar sus propias experiencias debido a una brecha en los recursos conceptuales y el lenguaje compartidos de la sociedad.

Este estudio también indicó que la experiencia de personas trans en el contexto social y cultural se caracteriza a menudo por un intento inicial de ocultar su identidad de género. El proceso de revelar la identidad de género a los demás y comunicarla es complejo y ambivalente debido a las expectativas sociales y las normas de género dominantes. La experiencia más común de las personas trans es la transfobia generalizada y el profundo estigma social, del cual son comunes las referencias erróneas de género, el uso del nombre anterior y las microagresiones verbales. Estas actitudes son reforzadores fundamentales que llevan a las personas a sentirse equivocadas y profundamente deshumanizadas. En todos los niveles de interacción social, a las personas trans a menudo se les niega la credibilidad como conocedoras o expertas legítimas de sus propias experiencias, lo que las obliga a defenderse del ridículo o el desprecio.

La transfobia se ve frecuentemente amplificada por la discriminación institucional, y el abuso emocional, físico y sexual. Diversas evidencias convergentes, incluidos informes independientes y artículos científicos, indican que las personas trans enfrentan tasas considerablemente más altas de acoso, hostigamiento, delitos de odio y violencia en comparación con las personas cisgénero[162-164]. De hecho, la Oficina de Derechos Humanos de las Naciones Unidas indica que las personas trans en todo el mundo son vulnerables a violaciones de derechos humanos y están sujetas a graves niveles de estructuras sociopolíticas opresivas de violencia y discriminación, que implican una espiral de exclusión y marginación[165-169]. En este contexto, la experiencia de las relaciones familiares y de pareja también es heterogénea:

algunas personas trans experimentan relaciones abusivas dentro de la familia, mientras que otras la experimentan como una base segura que les brinda apoyo. De igual manera, las amistades y las relaciones de pareja pueden ser una fuente de rechazo o de felicidad, y empoderamiento. Para algunas personas, la espiritualidad también puede brindarles sentido, pertenencia y resiliencia durante el proceso de afirmación de género.

También exploramos la experiencia vivida por personas trans en el acceso a la atención y apoyo en salud general y mental, reconociendo que esto no se aplica a todas. En algunas personas, las experiencias de discriminación social descritas anteriormente pueden generar estrés por pertenencia a una minoría, perjudicial para la salud mental y física[170]. Las personas trans tienen mayor probabilidad de desarrollar depresión, ansiedad, conductas autolesivas y pensamientos y conductas suicidas[171,172]. Al acceder a la atención médica general, las personas trans ofrecen diversas experiencias, como sentirse rechazadas y cosificadas, o validadas y atendidas.

Las personas trans que necesitan acceder a la atención médica general también pueden sentirse perdidas en el laberinto de la atención de afirmación de género, y a veces se sienten desafiadas al recibir un diagnóstico de disforia de género. La atención de salud mental puede generar temor, ya que las personas se sienten vulnerables y expuestas, y perciben la atención de salud mental como una barrera para acceder a la atención de afirmación de género. Por otro lado, la atención de salud mental también puede experimentarse como reparadora y verdaderamente sanadora.

Estos desafíos comunes que enfrentan las personas trans en sus interacciones con los sistemas de salud se han considerado en las últimas Normas de Atención para la Salud de las Personas Transgénero y con Diversidad de Género (SOC-8)[173] de la Asociación Mundial de Profesionales para la Salud Transgénero, que brindan recomendaciones a las instituciones y a profesionales de atención primaria, secundaria y de salud mental para mejorar la calidad de la atención que se brinda a estas personas. Con respecto al papel de los profesionales de salud mental en la atención de afirmación de género, estas recomendaciones resaltan la importancia de los profesionales para: a) abordar los síntomas de salud mental que interfieren con la capacidad de una persona para dar su consentimiento al tratamiento de afirmación de género; b) ofrecer atención y apoyo a las personas trans para abordar los síntomas de salud mental que interfieren con su capacidad para participar en la atención perioperatoria esencial antes de la cirugía de afirmación de género; y c) evaluar el posible impacto negativo que los síntomas de salud mental pueden tener en los resultados según la naturaleza de los procedimientos quirúrgicos específicos de afirmación de género[173].

Este artículo no se basa en una búsqueda y extracción sistemática de la literatura existente. Tampoco se presupone que las experiencias reportadas sean exhaustivas ni que sean sistemáticamente aplicables a todas las personas trans. Además, este documento no pone a prueba ninguna hipótesis de investigación. Por lo tanto, los hallazgos se caracterizan intrínsecamente por cierto grado de cointerpretación por parte del equipo de redacción. Los relatos en primera persona presuponen y se basan en conceptos, culturas, narrativas y prácticas en las que se encuentran las personas. Nuestro estudio prestó atención a las diferencias en las experiencias vividas por personas trans y buscó identificar algunas de ellas. Finalmente, este texto sirve como plataforma de trabajo que necesita actualizarse y perfeccionarse dinámicamente para reflejar la naturaleza cambiante de la terminología y los conceptos asociados.

Las narrativas presentadas en este artículo poseen un valor educativo y social sin precedentes. Pueden proporcionar una variada biblioteca de relatos en primera persona para capacitar a los profesionales de la salud dentro y fuera de las facultades de medicina durante su formación. Los relatos en primera persona resumidos en este estudio también pueden utilizarse para mejorar y enriquecer las campañas educativas existentes dirigidas a escuelas y al público en general. Los investigadores pueden emplear nuestro método para profundizar y revitalizar la interacción entre el conocimiento académico y la experiencia de primera mano. Más importante aún, las partes interesadas institucionales deberían consultar este documento antes de elaborar políticas locales, nacionales y globales que aborden las necesidades de las personas trans.

En última instancia, el objetivo principal de este documento es promover políticas antidiscriminatorias y el cambio social. Si bien las nuevas generaciones desafían cada vez más los estereotipos de género convencionales (p. ej., la mitad de los millennials estadounidenses creen que los roles y las etiquetas de género tradicionales están obsoletos[174]), las personas trans siguen siendo un grupo altamente vulnerable y frágil que con frecuencia es objeto de discriminación social[175,176], incluso en comunidades occidentales[177,178].

Esperamos que este estudio dé voz a las personas trans que, aún hoy, son frecuentemente excluidas y marginadas en varios países, permitiéndoles ser escuchadas y comprendidas por los demás, promoviendo y contribuyendo a una comprensión social más profunda de sus experiencias vividas y, en última instancia, ayudándonos a comprender plenamente la naturaleza diversa de nuestras propias expresiones e identidades de género.

AGRADECIMIENTOS

P. Fusar-Poli, A. Estradé, R. Rosfort, A. van der Schaar y J. Searle-Barnes contribuyeron por igual a este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Measuring sex, gender identity, and sexual orientation. Washington: National Academies Press, 2022.
2. McLaughlin JF, Brock KM, Gates I et al. Multivariate models of animal sex: breaking binaries leads to a better understanding of ecology and evolution. Integr Comp Biol 2023;63:891-906.
3. Grimstad F, Kremen J, Streed KG Jr et al. The health care of adults with differences in sex development or intersex traits is changing: time to prepare clinicians and health systems. LGBT Health 2021;8:439-43.
4. Vega-Frutis R, Macías-Ordóñez R, Guevara R et al. Sex change in plants and animals: a unified perspective. J Evol Biol 2014;27:667-75.
5. Fusar-Poli P, Stanghellini G. Maurice Merleau-Ponty and the "embodied subjectivity" (1908-61). Med Anthropol Q 2009;23:91-3.
6. Zahavi D. Subjectivity and selfhood. Investigating the first-person perspective. Cambridge: MIT Press, 2005.
7. Heinämaa S. Toward a phenomenology of sexual difference: Husserl, Merleau-Ponty, Beauvoir. Lanham: Rowman & Littlefield, 2004.
8. Ahmed S. Queer phenomenology: orientations, objects, others. Durham: Duke University Press, 2006.
9. Human Rights Campaign Foundation. Sexual orientation and gender identity definitions. www.hrc.org.
10. Butler J. Gender trouble: feminism and the subversion of identity. London: Routledge, 1990.
11. Sveinsdóttir A. Categories we live by: the construction of sex, gender, race, and other social categories. Oxford: Oxford University Press, 2018.
12. Chanter T. Gender. London: Continuum, 2006.

13. Zhang Q, Goodman M, Adams N et al. Epidemiological considerations in transgender health: a systematic review with focus on higher quality data. Int J Transgend Health 2020;21:125-37.
14. Statistics Canada. Canada's transgender and non-binary populations: data visualization tool. www150.statcan.gc.ca.
15. Herman JL, Flores AR, O'Neill KK. How many adults and youth identify as transgender in the United States? www.williamsinstitute.law.ucla.edu.
16. Goodman M, Adams N, Corneil T et al. Size and distribution of transgender and gender nonconforming populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2019;48:303-21.
17. Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BPC. Gender incongruence/gender dysphoria and its classification history. Int Rev Psychiatry 2016;28:5-12.
18. Zucker KJ, Lawrence AA, Kreukels BPC. Gender dysphoria in adults. Annu Rev Clin Psychol 2016;12:217-47.
19. Merryfeather L, Bruce A. Autoethnography: exploring gender diversity. Nurs Forum 2016;51:13-20.
20. Suárez MI. My autohistoria-teoría (trans)formational experience: an autoethnographical case study of a transgender BIPOC teacher's experience with racial healing. Int J Transgend Health 2020;23:243-54.
21. Butler JR. Transgender DeKalb: observations of an advocacy campaign. J Homosex 2003;45:277-96.
22. O'Shea SC. My dysphoria blues: or why I cannot write an autoethnography. Manage Learn 2019;50:38-49.
23. Nealy EC. Identity intersections and transformers: a transgender autoethnographic reflection. QED 2017;4:139-47.
24. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry 2022;21:168-88.
25. de Serpa OD, Leal EM, Muñoz NM. The centrality of narratives in the mental health clinic, care and research. Philos Psychiatr Psychol 2019;26:155-64.
26. Estradé A, Onwumere J, Venables J et al. The lived experiences of family members and carers of people with psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. Psychopathology 2023;56:371-82.
27. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. The lived experience of depression: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry 2023;22:352-65.
28. Fusar-Poli P, Estradé A, Mathi K et al. The lived experience of postpartum depression and psychosis in women: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry 2025;24:32-45.
29. Fusar-Poli P, Esposito CM, Estradé A et al. The lived experience of persons who attempt suicide: a bottom-up review co-designed, co-produced and co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry 2026;25:34-49.
30. Hines S, Sanger T. Transgender identities: towards a social analysis of gender diversity. New York: Routledge, 2010.
31. Haefele-Thomas A. Introduction to transgender studies. New York: Harrington Park Press, 2019.
32. Stryker S. Transgender history. Berkeley: Seal Press, 2008.
33. National Institute for Health and Care Research. Payments guidance for researchers and professionals. Version 1.3. www.nihr.ac.uk.
34. Hilário AP, Marques AC. Trans youth in Portugal: gendered embodiments. Cult Health Sex 2020;22:1047-62.
35. Eisenberg E, Zervoulis K. All flowers bloom differently: an interpretative phenomenological analysis of the experiences of adult transgender women. Psychol Sex 2020;11:120-34.
36. Taylor J, Zalewska A, Gates JJ et al. An exploration of the lived experiences of non-binary individuals who have presented at a gender identity clinic in the United Kingdom. Int J Transgend 2019;20:195-204.
37. Fiani CN, Han HJ. Navigating identity: experiences of binary and non-binary transgender and gender non-conforming (TGNC) adults. Int J Transgend 2019;20:181-94.
38. Pollock L, Eyre SL. Growth into manhood: identity development among female-to-male transgender youth. Cult Health Sex 2012;14:209-22.
39. Levitt HM, Ippolito MR. Being transgender: the experience of transgender identity development. J Homosex 2014;61:1727-58.
40. Burstall J, Tan KJ, de la Piedad Garcia X et al. Experiences of body image in the gender non-binary community: a qualitative analysis. Body Image 2024;51:101762.
41. Goffnett J, Paceley MS. Challenges, pride, and connection: a qualitative exploration of advice transgender youth have for other transgender youth. J Gay Lesbian Soc Serv 2020;32:328-53.
42. Bornstein K, Bergman SB. Gender outlaws: the next generation. Berkeley: Seal Press, 2010.
43. Willis P, Raithby M, Dobbs C et al. 'I'm going to live my life for me': trans ageing, care, and older trans and gender non-conforming adults' expectations of and concerns for later life. Ageing Soc 2021;41:2792-813.
44. Rodgers R, O'Connor J. What's in a name? A psychoanalytic exploration of self and identity in transgender individuals who were assigned female at birth. Psychoanal Psychother 2017;31:140-59.
45. Monakali E, Francis DA. "I get fire inside me that tells me I'm going to defy": the discursive construction of trans masculinity in Cape Town, South Africa. Men Masculinities 2022;25:3-23.
46. Martin TK, Coolhart D. "Because your dysphoria gets in the way of you… it affects everything". The mental, physical, and relational aspects of navigating body dysphoria and sex for trans masculine people. Sex Relation Ther 2022;37:82-99.
47. Ramos-Pibernus AG, Rodríguez-Madera SL, Padilla M et al. Intersections and evolution of 'butch-trans' categories in Puerto Rico: needs and barriers of an invisible population. Glob Public Health 2016;11:966-80.
48. Jessen RS, Wæhre A, David L et al. Negotiating gender in everyday life: toward a conceptual model of gender dysphoria in adolescents. Arch Sex Behav 2021;50:3489-503.
49. Mirabella M, Giovanardi G, Fortunato A et al. The body I live in. Perceptions and meanings of body dissatisfaction in young transgender adults: a qualitative study. J Clin Med 2020;9:3733.
50. Ruvio A, Belk R. Strategies of the extended self: the role of possessions in transpeople's conflicted selves. J Bus Res 2018;88:102-10.
51. Abernathey L, Kahn NF, Sequeira GM et al. Associations between gender dysphoria, eating disorders, and mental health diagnoses among adolescents. J Adolesc Health 2024;75:780-4.
52. Luvuno ZPB, Ncama B, Mchunu G. Transgender population's experiences with regard to accessing reproductive health care in Kwazulu-Natal, South Africa: a qualitative study. Afr J Prim Health Care Fam Med 2019;11: e1-9.
53. McGuire JK, Doty JL, Catalpa JM et al. Body image in transgender young people: findings from a qualitative, community based study. Body Image 2016;18:96-107.
54. Prosser J. Second skins: the body narratives of transsexuality. New York: Columbia University Press, 1998.
55. MacDonald TK, Walks M, Biener M et al. Disrupting the norms: reproduction, gender identity, gender dysphoria, and intersectionality. Int J Transgend Health 2021;22:18-29.
56. Schneider J, Page J, Van Nes F. "Now I feel much better than in my previous life": narratives of occupational transitions in young transgender adults. J Occup Sci 2019;26:219-32.
57. Galupo MP, Pulice-Farrow L, Pehl E. "There is nothing to do about it": nonbinary individuals' experience of gender dysphoria. Transgend Health 2021;6:101-10.
58. Marsh S. The gender-fluid generation: young people on being male, female or non-binary. The Guardian, March 23, 2016.
59. Galupo MP, Cusack CE, Morris ER. "Having a non-normative body for me is about survival": androgynous body ideal among trans and nonbinary individuals. Body Image 2021;39:68-76.
60. Nieder TO, Eyssel J, Köhler A. Being trans without medical transition: exploring characteristics of trans individuals from Germany not seeking gender-affirmative medical interventions. Arch Sex Behav 2020;49:2661-72.
61. Calderón-Jaramillo M, Mendoza Á, Acevedo N et al. How to adapt sexual and reproductive health services to the needs and circumstances of trans people – a qualitative study in Colombia. Int J Equity Health 2020;19:148.
62. Ruff N, Smoyer A, Breny J. Hope, courage, and resilience in the lives of transgender women of color. Qual Rep 2019;24:1990-2008.
63. Rocon PC, Rodrigues A, Zamboni J et al. Difficulties experienced by trans people in accessing the Unified Health System. Ciênc Saude Colet 2016;21: 2517-26.
64. Budge SL, Orovecz JJ, Thai JL. Trans men's positive emotions: the interaction of gender identity and emotion labels. Couns Psychol 2015;43:404-34.
65. Butler J. Undoing gender. New York: Routledge, 2004.
66. Pinto N, Moleiro C. Gender trajectories: transsexual people coming to terms with their gender identities. Prof Psychol Res Pract 2015;46:12-20.
67. Belk R. Possessions and the extended self. J Consum Res 1988;15:139-68.
68. Anderson AD, Irwin JA, Brown AM et al. "Your picture looks the same as my picture": an examination of passing in transgender communities. Gend Issues 2020;37:44-60.
69. Cavanaugh G, Ladd L. "I want to be who I am": narratives of transgender persons. J LGBT Issues Couns 2017;11:156-73.

70. Scandurra C, Vitelli R, Maldonato NM et al. A qualitative study on minority stress subjectively experienced by transgender and gender nonconforming people in Italy. Sexologies 2019;28:e61-71.
71. Smart BD, Mann-Jackson L, Alonzo J et al. Transgender women of color in the U.S. South: a qualitative study of social determinants of health and healthcare perspectives. Int J Transgend Health 2022;23:164-77.
72. Rioux C, Paré A, London-Nadeau K et al. Sex and gender terminology: a glossary for gender-inclusive epidemiology. J Epidemiol Community Health 2022;76:764-8.
73. Shuster SM, Westbrook L. Reducing the joy deficit in sociology: a study of transgender joy. Soc Probl 2024;71:791-809.
74. Tebbe EA, Bell HL, Cassidy K et al. "It's loving yourself for you": happiness in trans and nonbinary adults. Psychol Sex Orientat Gend Divers 2022;11:397-412.
75. Martínez-Guzmán A, Johnson K. Narratives of transphobic violence in the Mexican province of Colima: a psychosocial analysis. Int J Transgend Health 2021;22:253-68.
76. Levitt HM, Ippolito MR. Being transgender: navigating minority stressors and developing authentic self-presentation. Psychol Women Q 2014;38:46-64.
77. Castellini G, Mancini M. Gender dysphoria. In: Stanghellini G, Broome M, Raballo A (eds). The Oxford handbook of phenomenological psychopathology. Oxford: Oxford University Press, 2018: 552-65.
78. MacKinnon KR, Ashley F, Kia H et al. Preventing transition "regret": an institutional ethnography of gender-affirming medical care assessment practices in Canada. Soc Sci Med 2021;291:114477.
79. Feigerlova E. Prevalence of detransition in persons seeking gender-affirming hormonal treatments: a systematic review. J Sex Med 2025;22:356-68.
80. Turban JL, Loo SS, Almazan AN et al. Factors leading to "detransition" among transgender and gender diverse people in the United States: a mixed-methods analysis. LGBT Health 2021;8:273-80.
81. Littman L, O'Malley S, Kerschner H et al. Detransition and desistance among previously trans-identified young adults. Arch Sex Behav 2024;53:57-76.
82. Dolotina B, Daniolos PT. Dynamic gender identities and expressions: detransition and affirming non-linear gender pathways among transgender and gender diverse youth. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2023;32:803-13.
83. Vandenbussche E. Detransition-related needs and support: a cross-sectional online survey. J Homosex 2022;69:1602-20.
84. Expósito-Campos P, Pérez-Fernández JI, Salaberria K. A qualitative meta-summary of detransition experiences with recommendations for psychological support. Int J Clin Health Psychol 2024;24:100467.
85. Pullen Sansfaçon A, Gelly MA, Gravel R et al. A nuanced look into youth journeys of gender transition and detransition. Infant Child Dev 2023;32:e2402.
86. Durwood L, Kuvalanka KA, Kahn-Samuelson S et al. Retransitioning: the experiences of youth who socially transition genders more than once. Int J Transgend Health 2022;23:409-27.
87. Kerr L, Fisher CM, Jones T. "I'm not from another planet": the alienating cancer care experiences of trans and gender-diverse people. Cancer Nurs 2021;44:e438-46.
88. MacKinnon KR, Kia H, Salway T et al. Health care experiences of patients discontinuing or reversing prior gender-affirming treatments. JAMA Netw Open 2022;5:e2224717.
89. Thai JL, Budge SL, McCubbin LD. Qualitative examination of transgender Asian Americans navigating and negotiating cultural identities and values. Asian Am J Psychol 2021;12:301-16.
90. Brumbaugh-Johnson SM, Hull KE. Coming out as transgender: navigating the social implications of a transgender identity. J Homosex 2019;66:1148-77.
91. Tan KKH, Treharne GJ, Ellis SJ et al. Gender minority stress: a critical review. J Homosex 2020;67:1471-89.
92. Rood BA, Reisner SL, Surace FI et al. Expecting rejection: understanding the minority stress experiences of transgender and gender-nonconforming individuals. Transgend Health 2016;1:151-64.
93. Arijs Q, Burgwal A, Van Wiele J et al. The price to pay for being yourself: experiences of microaggressions among non-binary and genderqueer (NBGQ) youth. Healthcare 2023;11:742.
94. Kichler R. "What has kept me alive": transgender communities and support. J Homosex 2022;69:2463-82.
95. Selkie E, Adkins V, Masters E et al. Transgender adolescents' uses of social media for social support. J Adolesc Health 2020;66:275-80.
96. Austin A, Craig SL, Navega N et al. It's my safe space: the life-saving role of the internet in the lives of transgender and gender diverse youth. Int J Transgend Health 2020;21:33-44.
97. O'Shea SC. This girl's life: an autoethnography. Organization 2018;25:3-20.
98. Chakrapani V, Scheim AI, Newman PA et al. Affirming and negotiating gender in family and social spaces: stigma, mental health and resilience among transmasculine people in India. Cult Health Sex 2022;24:951-67.
99. Herek GM, Gillis JR, Cogan JC. Internalized stigma among sexual minority adults: insights from a social psychological perspective. J Couns Psychol 2009;56:32-43.
100. King WM, Hughto JMW, Operario D. Transgender stigma: a critical scoping review of definitions, domains, and measures used in empirical research. Soc Sci Med 2020;250:112867.
101. Dorsen CG, Leonard N, Goldsamt L et al. What does gender affirmation mean to you? An exploratory study. Nurs Forum 2022;57:34-41.
102. Evelyn S, Clancy EM, Klettke B et al. A phenomenological investigation into cyberbullying as experienced by people identifying as transgender or gender diverse. Int J Environ Res Public Health 2022;19:6560.
103. Alam P, Marston C. 'Bending' against straightening devices: queer lived experiences of sexuality and sexual health in Bangladesh. BMC Public Health 2023;23:173.
104. Ogarrio K, Durbin-Matrone R, Leon BD et al. Forms of transphobia and their influence on health outcomes among transgender, nonbinary, and gender diverse individuals: a global systematic review. Int J Transgend Health 2025; https://doi.org/10.1080/26895269.2025.2553739.
105. Guzman-Parra J, Sánchez-Álvarez N, Guzik J et al. The impact of stressful life events on suicidal ideation in gender dysphoria: a moderator effect of perceived social support. Arch Sex Behav 2023;52:2205-13.
106. Operario D, King W, Gamarel K et al. Stigma and substance use among transgender and nonbinary young adults: results from the Phoenix Study. Transgend Health 2024;9:317-25.
107. Castellini G, Rossi E, Cassioli E et al. Internalized transphobia predicts worse longitudinal trend of body uneasiness in transgender persons treated with gender affirming hormone therapy: a 1-year follow-up study. J Sex Med 2023;20:388-97.
108. Mezza F, Mezzalira S, Pizzo R et al. Minority stress and mental health in European transgender and gender diverse people: a systematic review of quantitative studies. Clin Psychol Rev 2024;107:102358.
109. Sinclair-Palm J, Chokly K. 'It's a giant faux pas': exploring young trans people's beliefs about deadnaming and the term deadname. J LGBT Youth 2023;20:370-89.
110. Roach AP. Exploring the transgender individual's experience with healthcare interactions: a phenomenological study. J Nurs Scholarsh 2024;56:31-41.
111. Lefebvre H. The production of space. Oxford: Blackwell, 1991.
112. Glick JL, Lopez A, Pollock M et al. Housing insecurity and intersecting social determinants of health among transgender people in the USA: a targeted ethnography. Int J Transgend Health 2020;21:337-49.
113. Gomes de Jesus J, Belden CM et al. Mental health and challenges of transgender women: a qualitative study in Brazil and India. Int J Transgend Health 2020;21:418-30.
114. Yaghoubirad M, Azadfallah P, Farahani H et al. Talking with Iranian trans women: their experiences and identity development. J Gay Lesbian Ment Health 2023;27:59-84.
115. Human Rights Watch. "I'm scared to be a woman": human rights abuses against transgender people in Malaysia. www.hrw.org.
116. Tan S, Weisbart C. 'I'm me, and I'm Chinese and also transgender': coming out complexities of Asian-Canadian transgender youth. J LGBT Youth 2023;20:326-52.
117. Zeeman L, Aranda K, Sherriff N et al. Promoting resilience and emotional well-being of transgender young people: research at the intersections of gender and sexuality. J Youth Stud 2017;20:382-97.
118. Ussher JM, Hawkey A, Perz J et al. Crossing boundaries and fetishization: experiences of sexual violence for trans women of color. J Interpers Violence 2022;37:NP3552-84.
119. Araya AC, Warwick R, Shumer D et al. Romantic relationships in transgender adolescents: a qualitative study. Pediatrics 2021;147:e2020007906.
120. Etengoff C, Rodriguez EM. "At its core, Islam is about standing with the oppressed": exploring transgender Muslims' religious resilience. Psychol Relig Spiritual 2022;14:480-92.
121. Andrzejewski J, Pampati S, Steiner RJ et al. Perspectives of transgender youth on parental support: qualitative findings from the resilience and transgender youth study. Health Educ Behav 2021;48:74-81.

122. Weinhardt LS, Xie H, Wesp LM et al. The role of family, friend, and significant other support in well-being among transgender and non-binary youth. J GLBT Fam Stud 2019;15:311-25.
123. Singh AA, Meng SE, Hansen AW. "I am my own gender": resilience strategies of trans youth. J Couns Dev 2014;92:208-18.
124. Budge SL, Belcourt S, Conniff J et al. A grounded theory study of the development of trans youths' awareness of coping with gender identity. J Child Fam Stud 2018;27:3048-61.
125. Babu D, Blount-Hill KL. Developing Thirunangai identity: an exploration of gender minority identity formation in Chennai, India. LGBTQ+ Fam 2025;21:394-414.
126. Juárez-Chávez E, Cooney EE, Hidalgo A et al. Violence experiences in childhood and adolescence among gay men and transgender women living in Perú: a qualitative exploration. J Interpers Violence 2021;36:4235-55.
127. Sheikhmoonesi F, Amini M, Yahyavi ST. Lived experiences of male-to-female transgender persons: a phenomenological study in Iran. Sex Cult 2023;27:1848-61.
128. Singh AA, Hays DG, Watson LS. Strength in the face of adversity: resilience strategies of transgender individuals. J Couns Dev 2011;89:20-7.
129. Gamarel KE, Jadwin-Cakmak L, King WM et al. Stigma experienced by transgender women of color in their dating and romantic relationships: implications for gender-based violence prevention programs. J Interpers Violence 2022;37:NP8161-89.
130. Coppola J, Gangamma R, Hartwell E. "We're just two people in a relationship": a qualitative exploration of emotional bond and fairness experiences between transgender women and their cisgender partners. J Marital Fam Ther 2021;47:648-63.
131. Pulice-Farrow L, Bravo A, Galupo MP. "Your gender is valid": microaffirmations in the romantic relationships of transgender individuals. J LGBT Issues Couns 2019;13:45-66.
132. Eiduson R, Murchison GR, Agénor M et al. Sexual healthcare experiences of nonbinary young adults. Cult Health Sex 2022;24:1319-35.
133. Lindley L, Anzani A, Galupo MP. What constitutes sexual dissatisfaction for trans masculine and nonbinary individuals: a qualitative study. J Sex Marital Ther 2020;46:612-29.
134. Mendieta A, Vidal-Ortiz S. Administering gender: trans men's sexual and reproductive challenges in Argentina. Int J Transgend Health 2021;22:54-64.
135. Johnson AH, Hill I, Beach-Ferrara J et al. Common barriers to healthcare for transgender people in the U.S. Southeast. Int J Transgend Health 2020;21:70-8.
136. Isano S, Yohannes T, Igihozo G et al. A qualitative study to explore the healthcare-seeking experiences of men who have sex with men (MSM) and transgender women (TGW) in Rwanda. BMC Health Serv Res 2023;23:291.
137. Pulice-Farrow L, Gonzalez KA, Lindley L. 'None of my providers have the slightest clue what to do with me': transmasculine individuals' experiences with gynecological healthcare providers. Int J Transgend Health 2021; 22:381-93.
138. Lee JL, Huffman M, Rattray NA et al. "I don't want to spend the rest of my life only going to a gender wellness clinic": healthcare experiences of patients of a comprehensive transgender clinic. J Gen Intern Med 2022; 37:3396-403.
139. Bell J, Purkey E. Trans individuals' experiences in primary care. Can Fam Physician 2019;65:e147-54.
140. Burchell D, Coleman T, Travers R et al. 'I don't want to have to teach every medical provider': barriers to care among non-binary people in the Canadian healthcare system. Cult Health Sex 2024;26:61-76.
141. Mills TJ, Riddell KE, Price E et al. 'Stuck in the system': an interpretative phenomenological analysis of transmasculine experiences of gender transition in the UK. Qual Health Res 2023;33:578-88.
142. Howard SD, Lee KL, Nathan AG et al. Healthcare experiences of transgender people of color. J Gen Intern Med 2019;34:2068-74.
143. Floyd MJ, Martin O, Eckloff KJ. A qualitative study of transgender individuals' experiences of healthcare including radiology. Radiography 2020; 26:e38-44.
144. Abreu RL, Gonzalez KA, Mosley DV et al. "They feel empowered to discriminate against las chicas": Latina transgender women's experiences navigating the healthcare system. Int J Transgend Health 2020;23:178-93.
145. Gomez AM, Hooker N, Olip-Booth R et al. "It's being compassionate, not making assumptions": transmasculine and nonbinary young adults' experiences of "women's" health care settings. Women's Health Issues 2021; 31:324-31.
146. Rodrigues L, Soares M, Nogueira C. Psychomedical interventions with transgender people in Portugal and Brazil: a critical approach. Int J Environ Res Public Health 2021;19:267.
147. Kiely E, Millet N, Baron A et al. Unequal geographies of gender-affirming care: a comparative typology of trans-specific healthcare systems across Europe. Soc Sci Med 2024;356:117145.
148. Neri J, Faccio E, Iudici A. Trans people's attitudes and beliefs regarding the diagnosis of "gender dysphoria": research in the Italian context. Psychol Sex Orientat Gend Divers 2020;7:316-28.
149. Elder AB. Experiences of older transgender and gender nonconforming adults in psychotherapy: a qualitative study. Psychol Sex Orientat Gend Divers 2016;3:180-6.
150. Delaney N, McCann E. A phenomenological exploration of transgender people's experiences of mental health services in Ireland. J Nurs Manag 2021;29:68-74.
151. Ellis SJ, Bailey L, McNeil J. Trans people's experiences of mental health and gender identity services: a UK study. J Gay Lesbian Ment Health 2015;19:4-20.
152. Applegarth G, Nuttall J. The lived experience of transgender people of talking therapies. Int J Transgend 2016;17:66-72.
153. Benson KE. Seeking support: transgender client experiences with mental health services. J Feminist Fam Ther 2013;25:17-40.
154. Puckett JA, Cleary P, Rossman K et al. Barriers to gender-affirming care for transgender and gender nonconforming individuals. Sex Res Soc Policy 2018;15:48-59.
155. MacKinnon KR, Grace D, Ng SL et al. "I don't think they thought I was ready": how pre-transition assessments create care inequities for trans people with complex mental health in Canada. Int J Ment Health 2020;49:56-80.
156. Duffy ME, Henkel KE, Earnshaw VA. Transgender clients' experiences of eating disorder treatment. J LGBT Issues Couns 2016;10:136-49.
157. Limin J, Dacela MA. Ontology of gender: the trans community in the gender realism and gender nominalism discourse. Presented at the De La Salle University Research Congress, Manila, June 2017.
158. de Beauvoir S. The second sex. New York: Vintage Books, 2011.
159. Lindley L, Anzani A, Galupo MP. Gender dysphoria and sexual well-being among trans masculine and nonbinary individuals. Arch Sex Behav 2022; 51:2049-63.
160. Kosofsky Sedgwick E. Epistemology of the closet. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 1990.
161. Bettcher TM. Trans identities and first-person authority. In: Shrage LJ (ed). You've changed: sex reassignment and personal identity. Oxford: Oxford University Press, 2009:98-120.
162. Flores AR, Meyer IH, Langton L et al. Gender identity disparities in criminal victimization: National Crime Victimization survey, 2017-2018. Am J Public Health 2021;111:726-9.
163. Norris AL, Orchowski LM. Peer victimization of sexual minority and transgender youth: a cross-sectional study of high school students. Psychol Violence 2020;10:201-11.
164. Walters MA, Paterson J, Brown R et al. Hate crimes against trans people: assessing emotions, behaviors, and attitudes toward criminal justice agencies. J Interpers Violence 2020;35:4583-613.
165. Winter S, Diamond M, Green J et al. Transgender people: health at the margins of society. Lancet 2016;388:390-400.
166. Wang Y, Hu Z, Peng K et al. Discrimination against LGBT populations in China. Lancet Public Health 2019;4:e440-1.
167. United Nations Human Rights Council. Report of the United Nations High Commissioner for Human Rights: discriminatory laws and practices and acts of violence against individuals based on their sexual orientation and gender identity. Geneva: United Nations, 2012.
168. Valentine SE, Shipherd JC. A systematic review of social stress and mental health among transgender and gender non-conforming people in the United States. Clin Psychol Rev 2018;66:24-38.
169. Madrigal-Borloz V. The struggle of trans and gender-diverse persons. United Nations independent expert on sexual orientation and gender identity. www.ohchr.org.
170. Hatzenbuehler ML, Pachankis JE. Stigma and minority stress as social determinants of health among lesbian, gay, bisexual, and transgender youth. Pediatr Clin North Am 2016;63:985-97.
171. Reisner SL, Vetters R, Leclerc M et al. Mental health of transgender youth in care at an adolescent urban community health center: a matched retrospective cohort study. J Adolesc Health 2015;56:274-9.
172. Surace T, Fusar-Poli L, Vozza L et al. Lifetime prevalence of suicidal ideation and suicidal behaviors in gender non-conforming youths: a meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2021;30:1147-61.
173. Coleman E, Radix AE, Bouman WP et al. Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. Int J Transgend Health 2022;23(Suppl.1):S1-259.

174. Bigeye. Gender: beyond the binary. www.bigeyeagency.com.
175. Bränström R, Pachankis JE. Country-level structural stigma, identity concealment, and day-to-day discrimination as determinants of transgender people's life satisfaction. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2021;56:1537-45.
176. Bretherton I, Thrower E, Zwickl S et al. The health and well-being of transgender Australians: a national community survey. LGBT Health 2021;8:42-9.
177. Eckstrand KL, Fonseca EF, Baker K et al. Mental health and care denial in transgender youth. JAMA Psychiatry 2026;83:9-10.
178. Yousef O. Trump's anti-trans effort is an agenda cornerstone with echoes in history. www.npr.org.

DOI:10.1002/wps.70080

Una hoja de ruta estratégica para el Manual Diagnóstico y Científico de los Trastornos Mentales (DSM)

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) ha servido como sistema de clasificación principal para los trastornos mentales desde la publicación del DSM-III en 1980, con revisiones posteriores que reflejan la evolución del conocimiento científico y la práctica clínica[1]. En 2024, la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) estableció el Comité Estratégico del Futuro del DSM para desarrollar una hoja de ruta para la próxima versión del manual[2].

A pesar de su papel fundamental en la psiquiatría, el DSM ha sido objeto de críticas. Una crítica fundamental se centra en su marco ateórico. Particularmente en el DSM-III, esta postura ateórica fue necesaria, dados los modelos etiológicos contradictorios y las limitaciones de la evidencia empírica. El enfoque ateórico facilitó el consenso, a la vez que mejoró la fiabilidad diagnóstica al proporcionar un lenguaje común para referirse a los trastornos mentales.

El marco diagnóstico de cada DSM reflejó el conocimiento contemporáneo[3]. Sin embargo, las versiones del DSM hasta el DSM-IV-TR no facilitaron la integración oportuna de los avances científicos. El DSM-5 introdujo secciones de "Factores de Riesgo y Pronóstico", pero los vínculos entre los diagnósticos y los supuestos mecanismos causales permanecieron poco explícitos. Esto ocurrió a pesar de la evidencia innegable de que factores de ámbitos como el socioeconómico, cultural y ambiental, las trayectorias del desarrollo y del ciclo vital, y las influencias biológicas, tanto innatas (p. ej., genéticas) como adquiridas (p. ej., respuestas alteradas al estrés tras un trauma), contribuyen a los trastornos mentales[4].

La naturaleza categórica de los diagnósticos del DSM también ha sido objeto de críticas. Los síntomas psiquiátricos suelen presentarse en un continuo, superponiéndose frecuentemente entre trastornos, lo que contribuye a la heterogeneidad dentro de los diagnósticos y a las altas tasas de comorbilidad. Si bien los enfoques dimensionales podrían captar mejor la gravedad de los síntomas y su superposición, la práctica clínica requiere decisiones categóricas para el diagnóstico y el tratamiento. Identificar los umbrales de intervención en un sistema dimensional sigue siendo un reto, lo que hace que el abandono de los diagnósticos categóricos sea prematuro[5].

Otra crítica se centra en la priorización que el DSM da a la fiabilidad del diagnóstico (es decir, garantizar que los usuarios coincidan en los diagnósticos) por encima de la validez, lo que podría obstaculizar el descubrimiento de biomarcadores y el desarrollo de nuevos tratamientos. Sin duda, mejorar la fiabilidad fue históricamente necesario para estandarizar el diagnóstico y facilitar la investigación. Sin embargo, realmente no existe una alternativa superior al DSM para mejorar la validez[6].

A pesar de los avances en neurociencia, el DSM incluye pocas medidas biológicas, ya que la mayoría de los biomarcadores aún no están validados clínicamente, con pocas excepciones posibles (p. ej., la enfermedad de Alzheimer). Una preocupación relacionada es el precedente de eliminar diagnósticos del campo de la psiquiatría una vez que se define su base biológica. El síndrome de Rett, previamente clasificado como un trastorno generalizado del desarrollo en el DSM, fue excluido del DSM-5 una vez que se dilucidó su etiología genética (mutaciones en el gen *MECP2*) y se redefinió como una afección neurogenética. Esto plantea la preocupante posibilidad de que una caracterización biológica exitosa pueda excluir una afección del ámbito de la psiquiatría, limitando el acceso de los pacientes afectados a la atención psiquiátrica y relegando a la psiquiatría a centrarse en trastornos definidos, en parte, por la ausencia de mecanismos biológicos conocidos[7].

Otra crítica recurrente es que el DSM se basa en el consenso de expertos en lugar de datos empíricos. Si bien esto es cierto, el tipo de consenso que fundamenta los cambios del DSM se basa en una revisión exhaustiva de la evidencia empírica, como es habitual en la mayoría de las áreas de la medicina, y los comités del DSM utilizan rigurosos procesos de evaluación científica.

Finalmente, el DSM no ha incorporado adecuadamente las concepciones no occidentales de la salud mental. Esta tendencia conceptual puede haber reforzado la influencia del racismo estructural y los factores socioeconómicos en el diagnóstico y el tratamiento, contribuyendo a las disparidades[8]. Ampliar la diversidad de colaboradores científicos –incluidos investigadores, clínicos y responsables políticos– e involucrar a personas con experiencia vivida y a sus familias son prioridades clave para la revisión actual. La colaboración con organizaciones internacionales tendrá como objetivo garantizar la aplicabilidad y relevancia a nivel global.

Las contribuciones del DSM a la psiquiatría han sido sustanciales. Ha establecido un lenguaje común que permite una comunicación más clara. Sus criterios diagnósticos estandarizados han reducido la variabilidad en la identificación y tratamiento de los trastornos, y han facilitado la colaboración científica y la comparación entre estudios e instituciones. También ha incorporado consideraciones culturales y ha enfatizado la importancia de evaluar el riesgo de suicidio en todos los diagnósticos, lo que refleja una comprensión más amplia y matizada de la salud mental. Mediante la integración de los códigos V y Z, el DSM ha resaltado la importancia de los determinantes socioeconómicos, culturales y ambientales de la salud. Junto con la constatación de que no existen alternativas superiores, estas fortalezas ponen de relieve el papel del DSM como una herramienta esencial y explican por qué los esfuerzos actuales se centran en perfeccionarlo y actualizarlo, en lugar de abandonarlo por completo[4].

El DSM coexiste con otros marcos importantes que contribuyen a la comprensión y clasificación de los trastornos mentales. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), desarrollada por la Organización Mundial de la Salud y alineada en gran medida con el DSM, es un sistema de clasificación que abarca todas las afecciones médicas y se utiliza ampliamente para la facturación y elaboración de informes. En contraste, el marco de los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) se centra en las dimensiones biológicas y conductuales subyacentes, con el objetivo de impulsar la investigación sobre los mecanismos de los trastornos mentales mediante el análisis de procesos que trascienden los diagnósticos. De manera similar, la Taxonomía Jerárquica de Psicopatología (HiTOP) ofrece un modelo dimensional que organiza los síntomas según sus relaciones estadísticas y patrones de comorbilidad, proporcionando una alternativa a la clasificación categórica. Estos

marcos ofrecen valiosas perspectivas sobre las formas dimensionales y biológicas de comprender la salud mental y servirán de base para el desarrollo del DSM[2].

El Comité Estratégico del Futuro del DSM ha propuesto un Modelo con el objetivo principal de actualizar el DSM para integrar los avances científicos y una perspectiva más holística, ampliando el alcance de la formulación más allá del diagnóstico, a la vez que conserva su utilidad práctica y clínica. El Modelo propuesto introduce el uso de una clase diagnóstica general para evitar la asignación de diagnósticos más específicos en las primeras consultas clínicas cuando faltan datos, permitiendo la asignación de diagnósticos más específicos cuando se dispone de más información. Al mismo tiempo, el Modelo integra información biológica, como biomarcadores candidatos a medida que estén disponibles y alcancen los umbrales de validación, y factores biológicos, junto con observaciones clínicas más tradicionales[3,9]. Con este fin, se encuentra disponible una encuesta en el repositorio (https://redcap.vumc.org/surveys/?s=9W4EPDPXA4 3LCTLF) para recopilar datos sobre posibles biomarcadores y factores biológicos candidatos para su posible inclusión en el DSM.

El Modelo también se basa en factores dimensionales transdiagnósticos existentes, incorporándolos al marco diagnóstico central para considerar mejor la superposición de síntomas entre trastornos y reducir la dependencia de límites categóricos rígidos, lo que podría prevenir la reificación de los diagnósticos. Al incluir medidas de funcionamiento, calidad de vida; influencias socioeconómicas, culturales y ambientales; gravedad de los síntomas, e integrar la influencia de factores relacionados con el ciclo vital, la formulación propuesta del DSM reconoce estos factores como esenciales para comprender las experiencias vividas por los pacientes y orientar una atención eficaz[2]. El DSM-5 había integrado marcos culturales, como la Entrevista de Formulación Cultural, pero se necesita más trabajo, apoyado por la inclusión de perspectivas más diversas y globales, mejorando así la precisión y la relevancia diagnósticas.

Se están considerando varios cambios adicionales para la próxima versión del DSM, respaldados por una investigación meticulosa basada en la evidencia, y compartidos a través de la educación y la divulgación a clínicos, investigadores, otras partes interesadas y al público en general. Los avances en fisiopatología podrían, con el tiempo, respaldar sistemas de diagnóstico y tratamientos más precisos, y es probable que el progreso siga dependiendo de múltiples enfoques de investigación complementarios. Como reflejo de estas realidades, el Comité ha presentado una propuesta simbólicamente significativa: cambiar el nombre del DSM a "Manual Diagnóstico y Científico" para reflejar mejor sus objetivos. Este cambio preserva la valiosa marca DSM y reafirma la convicción central del Comité: que la clasificación psiquiátrica no puede ser una reificación más allá de la evidencia. Por el contrario, debe fundamentarse en la ciencia en constante evolución de los trastornos mentales y ser continuamente adaptada por ella.

El DSM sigue siendo una herramienta fundamental en psiquiatría. Debe reflejar los avances científicos, la comprensión cultural y la práctica clínica. El Comité Estratégico del Futuro del DSM busca equilibrar la innovación con la practicidad, asegurando que el manual continúe apoyando la atención al paciente, la investigación y la colaboración global. Los cambios en el DSM deben considerar las implicaciones prácticas, ya que los diagnósticos a menudo influyen en el acceso a la atención y el reembolso de los seguros en muchas partes del mundo. Por ello, el Comité ha creado un Subcomité para abordar estas posibles consecuencias y ayudar a informar al sector, los sistemas legales, las aseguradoras, los pacientes y sus familias sobre los cambios.

Además, el DSM debe adaptarse a la era digital, incluyendo la integración de la inteligencia artificial para facilitar el uso del manual y mantener una versión actualizada que incluya todos los avances hasta la fecha. Al integrar enfoques dimensionales, conocimientos biológicos, factores socioculturales, el funcionamiento y la calidad de vida, la próxima versión del DSM busca proporcionar un marco más completo, flexible y holístico para comprender y tratar las afecciones mentales.

Maria A. Oquendo[1,2], Jonathan E. Alpert[2,3], Lamyaa Yousif[2,4], Nitin Gogtay[2,4], Diana E. Clarke[2,4,5]

[1]Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; [2]Future DSM Strategic Committee; [3]Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, USA; [4]Division of Research, American Psychiatric Association, Washington, DC, USA; [5]Department of Mental Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
2. Oquendo MA, Abi-Dargham A, Alpert JE et al. Am J Psychiatry 2026;183:292-300.
3. Öngür D, Abi-Dargham A, Clarke DE et al. Am J Psychiatry 2026;183:301-9.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
5. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y et al. JAMA Psychiatry 2019;76:259-70.
6. Hyman SE. Perspect Biol Med 2021;64:6-28.
7. Arango C, Fraguas D. World Psychiatry 2016;15:22-3.
8. Fernando S. Int Rev Psychiatry 2014;26:551-7.
9. Cuthbert B, Ajilore O, Alpert JE et al. Am J Psychiatry 2026;183:317-24.

DOI:10.1002/wps.70081

(Oquendo MA, Alpert JE, Yousif L, Gogtay N, Clarke DE. A strategic roadmap for the Diagnostic and Scientific Manual (DSM) of mental disorders. World Psychiatry 2026;25:382–383)

Integración de los determinantes sociales de la salud en las clasificaciones diagnósticas

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los determinantes sociales de la salud (DSS) "se definen, en términos generales, como las condiciones en las que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, así como su acceso al poder, el dinero y los recursos"[1].

Algunos DSS son características grupales históricamente vinculadas a la discriminación o la exclusión, como la raza o etnia, religión, estatus socioeconómico, género, orientación sexual, identidad de género, edad, salud mental y discapacidad. Se ha demostrado que tienen efectos significativos en una amplia gama de afecciones y resultados de salud que no se explican por influencias genéticas, el acceso a la atención médica ni los comportamientos relacionados con la salud[2]. En lo que respecta a los trastornos mentales, existe evidencia contundente del papel fundamental que desempeñan los DSS en la morbilidad psiquiátrica y su impacto directo e indirecto en la calidad de vida y la esperanza de vida[3]. A nivel poblacional, los DSS se conciben como mecanismos primarios mediante los cuales se crean y mantienen las inequidades en salud.

Las conceptualizaciones contemporáneas de los DSS se basan en modelos de finales del siglo XX. El modelo "arcoíris", publicado en 1991 como parte de un informe encargado por la OMS[4], representó un cambio de paradigma en la salud pública, en el que se entendió que las condiciones económicas, sociopolíticas y ambientales, en lugar de solo los factores biomédicos, subyacían a las disparidades en salud. Modelos más recientes incluyen un modelo de cinco dominios de los DSS, publicado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU en 2020[5] como parte de la iniciativa Healthy People 2030 (Gente Sana), que abarca la estabilidad económica, el acceso y la calidad de la educación, el acceso y la calidad de la atención médica, el entorno construido y el vecindario, y el contexto social y comunitario.

En el modelo de la OMS para 2025 sobre los determinantes sociales de la equidad en salud[6], los *determinantes estructurales* se conceptualizan como aquellos que comprenden: sistemas económicos; infraestructura social; discriminación estructural; conflictos, migración forzada y desplazamiento; y megatendencias relacionadas con el cambio climático y la digitalización. Estos determinantes estructurales impactan en las *condiciones de la vida diaria* (p. ej., desarrollo infantil, educación, vivienda, recursos ambientales, acceso al agua y calidad del agua), lo que a su vez influye en los resultados de salud y la equidad en salud. Inspirado en la tradición de la medicina social, este marco enfatiza que la reducción de las inequidades en salud no puede ocurrir sin mejorar las condiciones en las que las personas viven y trabajan.

En los últimos años, ha surgido un interés considerable en la relevancia de los DSS para las interacciones individuales en materia de salud, como parte de un esfuerzo por reconocer y documentar su poder e implicaciones. La premisa de este esfuerzo es que no tener en cuenta estas poderosas fuerzas estructurales subyacentes y las condiciones de vida tan variables limitará el impacto de los tratamientos posteriores, socavando las mejoras en la salud y perpetuando las disparidades en salud. Esta perspectiva emergente ha dado lugar a un debate más amplio sobre la incorporación de los DSS en los sistemas de clasificación sanitaria, tanto en general como específicamente para los trastornos mentales, incluyendo la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS y el Manual Diagnóstico y Científico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría.

Aunque algunos DSS no son modificables (p. ej., ciertas características demográficas, experiencias adversas tempranas, aspectos del entorno natural y construido, exposición previa a eventos ambientales), algunos de sus efectos pueden mitigarse. Otros DSS requerirían ser abordados mediante leyes y políticas sociales que normalmente estarían fuera del ámbito de los sistemas de salud. Otros, en cambio, podrían ser modificables como parte de programas de prevención primaria, secundaria o terciaria[7], y los servicios de salud suelen centrarse en la prevención secundaria y, especialmente, en la terciaria. En estos contextos, los DSS pueden ser objeto de intervención o factores contextuales importantes que son cruciales a considerar en la selección, planificación y gestión de las intervenciones.

De hecho, una amplia gama de DSS se han clasificado desde hace tiempo como parte de la CIE. La CIE-9, publicada en 1979, incluye una clasificación suplementaria de *factores que influyen en el estado de salud y las interacciones con los servicios de salud*, denominados códigos V. Estos se ampliaron significativamente en la CIE-10, publicada en 1992, donde se ubicaron en el Capítulo Z y, por lo tanto, se conocen comúnmente como códigos Z. Posteriormente, se adoptaron como parte de las sucesivas versiones estadounidenses de la CIE (CIE-9-CM y CIE-10-CM), y un subconjunto de cada una se incorporó al DSM-IV y al DSM-5, respectivamente. Se han ampliado y reorganizado nuevamente de una manera más coherente con los conceptos de DSS en el Capítulo 24 de la CIE-11.

Estas categorías están diseñadas para designar factores o circunstancias externas que afectan al estado de salud de una persona sin ser enfermedades o patologías en sí mismas. Un subconjunto de las categorías del Capítulo 24, particularmente relevantes para la salud mental, se ha incorporado al manual de diagnóstico de la OMS para los trastornos mentales de la CIE-11, publicado en 2024[8].

Las categorías del Capítulo 24 de la CIE-11 se puede correlacionar con los modelos existentes de DSS, con cierta cobertura de todos los dominios y una cobertura extensa de algunos. Por ejemplo, los dominios superpuestos de trabajo y empleo en el modelo de la OMS para 2025 y la estabilidad económica en el modelo Healthy People 2030 están cubiertos por las siguientes categorías de la CIE-11: problemas asociados al desempleo, problemas asociados al cambio de trabajo, problemas asociados a la amenaza de pérdida del empleo, problemas con las condiciones laborales, exposición ocupacional a factores de riesgo y burnout. Los dominios ambientales en los modelos de DSS corresponden a las categorías de la CIE-11 relacionadas con la exposición al ruido, contaminación del aire, contaminación del agua, contaminación del suelo, radiación, humo del tabaco y acceso inadecuado a la electricidad, el agua potable y los alimentos.

Los debates actuales en EEUU sobre la integración de los DSS en un futuro DSM-6 han señalado a la CIE-10 CM como la fuente más probable de categorías relevantes[7,9], pero esta perspectiva es autolimitante. La CIE-10 tiene más de 35 años y países de todo el mundo ya han implementado o están implementando la CIE-11. Si bien el futuro de la CIE-11 en EEUU es incierto, ningún otro país utilizará previsiblemente la CIE-10 CM.

Además, la OMS mantiene una plataforma activa donde se pueden presentar propuestas para añadir, modificar o reorganizar las categorías de la CIE-11. Dos factores a considerar en el proceso de revisión de propuestas son la evidencia científica y el grado de consenso profesional internacional que respalda la propuesta. Una vía razonable sería que una sociedad científica o profesional (p. ej., la Asociación Mundial de Psiquiatría), o una coalición de ellas, realizara un mapeo sistemático de las categorías existentes del Capítulo 24 a un modelo de DSS actualizado, y propusiera adiciones o modificaciones que optimizaran la CIE-11 como base para la documentación de los DSS. Utilizar el modelo[6] de la OMS de 2025 como marco de referencia fortalecería la justificación de las propuestas basadas en la compatibilidad con los documentos técnicos actuales de la OMS.

Un aspecto fundamental de la implementación de los DSS en los sistemas de salud será el desarrollo de modelos de pago para la evaluación e intervención en los DSS, en la medida en que acompañan y afectan a las afecciones de salud mental. Los sistemas de pagador único orientados a la salud poblacional suelen ser más receptivos a la incorporación de los DSS en los sistemas de documentación y reembolso. Sin embargo, también puede haber interés en utilizar los DSS para el ajuste de riesgos y las fórmulas de reembolso en otros contextos. Será importante evitar el uso discriminatorio de la información sobre los DSS.

Finalmente, como campo de estudio, necesitaremos reflexionar cuidadosamente sobre los modelos de práctica relacionados con los DSS. Los profesionales que diagnostican y tratan los trastornos mentales no suelen estar capacitados para evaluar y

responder a un amplio espectro de DSS, aunque existen áreas específicas de especialización (p. ej., programas integrales de rehabilitación psicosocial) que son bastante compatibles con una perspectiva de DSS. La práctica informada por los DSS deberá ser multidisciplinaria y estar integrada en prácticas institucionales más amplias, políticas sociales y estructuras regulatorias para impulsar mejoras significativas en la salud y sistemas de atención más equitativos.

Geoffrey M. Reed, Milli Wijenaike-Bogle
Department of Psychiatry and WHO Collaborating Center for Capacity Building and Training in Global Mental Health, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

G.M. Reed es miembro del Comité Asesor Médico y Científico de la CIE-11 de la OMS, pero este documento no representa las opiniones, decisiones ni políticas de dicho Comité, ni de la OMS, ni de la Universidad de Columbia. Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en este documento.

1. World Health Organization. Social determinants of health. www.who.int.
2. Kelly JF. Am Psychol 2022;77:633-45.
3. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. World Psychiatry 2024;23:58-90.
4. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and strategies to promote social equity in health. https://ideas.repec.org.
5. US Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion. Healthy People 2030: social determinants of health. https://odphp.health.gov.
6. World Health Organization. World report on social determinants of health equity. Geneva: World Health Organization, 2025.
7. Wainberg ML, Alpert JE, Benton TD et al. Am J Psychiatry 2026;183:325-32.
8. World Health Organization. Clinical descriptions and diagnostic requirements for ICD-11 mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. Geneva: World Health Organization, 2024.
9. Erlich MD, First MB, Talley RM et al. Psychiatr Serv 2025;76:911-4.

DOI:10.1002/wps.70082

(Reed GM, Wijenaike-Bogle M. Integrating social determinants of health in diagnostic classifications. World Psychiatry 2026;25:383–385)

Ansiedad climática: definición y respuesta a un desafío emergente para la salud mental

A medida que los impactos del cambio climático se hacen más visibles, el tema de la ansiedad climática despierta un interés creciente tanto en la literatura académica como en la prensa popular. El concepto se operacionaliza de diversas maneras en la literatura de investigación, pero en general, la ansiedad climática se refiere a la ansiedad o preocupación asociada con los impactos actuales y potenciales del cambio climático[1]. Si bien esto puede ser resultado de la experiencia directa de estos impactos (como una ola de calor, un incendio forestal o una inundación), esta experiencia no es necesaria para que el concepto se aplique. La ansiedad climática puede surgir de la simple toma de conciencia del cambio climático. En un estudio longitudinal, una mayor conciencia del cambio climático condujo a una mayor ansiedad climática posteriormente, pero una mayor ansiedad también condujo a una mayor conciencia, lo que sugiere un mecanismo de retroalimentación psicológica bidireccional[2].

La ansiedad está mediada por el contexto social, que puede afectar tanto la conciencia del cambio climático como la percepción de que la sociedad está respondiendo adecuadamente. Así, la cobertura mediática del cambio climático puede afectar la prevalencia de la ansiedad asociada, tanto al hacer que el problema sea más visible como al enfatizar las barreras sociales y políticas para respuestas efectivas.

La ansiedad climática no suele ser un trastorno clínico. La ansiedad puede ser una respuesta útil y adaptativa a una amenaza potencial, que llama la atención sobre la necesidad de considerar el problema e identificar maneras de abordarlo, mediante estrategias de afrontamiento emocionales y/o basadas en el problema. Al igual que otros tipos de ansiedad, la ansiedad climática se convierte en un problema si comienza a perjudicar el funcionamiento social, emocional y conductual de una persona. De hecho, varios profesionales de la salud mental están informando sobre personas que experimentan niveles clínicamente significativos de ansiedad climática.

La Escala de Ansiedad por el Cambio Climático[3] evalúa los niveles de ansiedad climática según el grado en que interfiere con la vida de una persona. Numerosas investigaciones han validado esta escala al demostrar correlaciones con medidas establecidas de ansiedad y depresión[4]. Se necesita más investigación para establecer umbrales clínicamente significativos que permitan distinguir entre la preocupación normal y la ansiedad potencialmente problemática, posiblemente adaptables a diferentes culturas.

Algunos estudios sobre la ansiedad climática utilizan diferentes medidas o incluso ítems individuales para evaluar la preocupación por el clima. Aunque esta última medida es menos sensible, la investigación longitudinal ha demostrado que tiene una asociación predictiva con resultados posteriores de salud mental[5]. Sin embargo, es probable que el impacto de la ansiedad climática en la salud mental dependa no solo del nivel de ansiedad experimentado, sino también del contexto social: si las personas creen que pueden tomar medidas para abordar el cambio climático y si sienten que otras personas apoyan y validan sus preocupaciones. Un determinado nivel de ansiedad puede experimentarse como incapacitante o no, dependiendo del sentido de eficacia y el apoyo social percibido a nivel individual.

Un nivel subclínico de ansiedad climática es muy común; una encuesta global reveló que entre el 30% y el 53% de las muestras representativas nacionales declararon estar "muy preocupados" o "extremadamente preocupados" por el cambio climático[5]. La prevalencia de la ansiedad climática como problema clínico suele ser mucho menor, pero las tasas varían ampliamente, en parte debido a la falta de coherencia en la identificación de umbrales clínicamente relevantes.

Es importante destacar que no todas las personas corren el mismo riesgo de sufrir ansiedad climática. La vulnerabilidad difiere según diversos factores, como la ubicación geográfica, edad, género, problemas de salud preexistentes y situación económica. Quienes se sienten más amenazados por el cambio climático tienden a expresar mayores niveles de ansiedad. Por ejemplo, la ansiedad suele ser mayor en países que experimentan una mayor amenaza, como Tuvalu, Nigeria e India[6]. Las mujeres generalmente reportan niveles más altos, al igual que quienes tienen una mayor conexión con la naturaleza[3].

La ansiedad climática es más que una simple manifestación de ansiedad general. Si bien esta última (que suele evaluarse mediante el Trastorno de Ansiedad Generalizada-7, TAG-7) está correlacionada con la ansiedad climática, presentan patrones distintos de

factores predictivos y consecuencias[7]. Cabe destacar que la ansiedad climática suele asociarse con el temor al cambio climático, pero también con actitudes y comportamientos proambientales[8].

¿Deben responder los profesionales de la salud? El cambio climático es una amenaza real que ya está perjudicando a millones de personas y que, casi con toda seguridad, representará un riesgo para muchas más en el futuro. La ansiedad es una reacción apropiada, y el objetivo de los profesionales de salud mental no debería ser eliminar la ansiedad climática. En cambio, las intervenciones para promover la salud mental deberían ayudar a las personas a afrontar sus sentimientos.

A nivel individual, esto puede significar ayudar a las personas a identificar sus sentimientos; validar la legitimidad de su preocupación; proporcionarles las herramientas para regular sus emociones; y conectarlas con otras personas que comparten las mismas preocupaciones. Para niveles más graves de ansiedad, es probable que resulten útiles enfoques como la terapia cognitivo-conductual (TCC), la terapia de aceptación y compromiso (ACT) y algunas formas de ecoterapia.

La TCC puede utilizarse para animar a las personas a reexaminar creencias como "no puedo hacer nada para afrontar el cambio climático", mientras que la ACT fomenta la aceptación de aquello que escapa a nuestro control, sin dejar de actuar de forma coherente con nuestros valores. Sin embargo, se necesita más investigación para identificar las intervenciones más eficaces[9]. Es fundamental que psicólogos clínicos y psiquiatras se informen sobre los riesgos para la salud mental que plantea el cambio climático, así como sobre las posibles respuestas terapéuticas.

Para abordar realmente esta amenaza para la salud mental, se necesitan cambios más sistémicos. Una mayor atención gubernamental a los servicios de salud mental, e incorporar la atención de la salud mental en las respuestas posteriores a los desastres, proporciona apoyo reactivo, pero también se necesita apoyo proactivo. La educación que ayuda a las personas a comprender el cambio climático, cómo les afectará y las respuestas de adaptación adecuadas, se acerca más a abordar la raíz del problema. En última instancia, los gobiernos deben hacer más para responder a la amenaza del cambio climático. Además de reducir la magnitud del problema, dicha respuesta tranquilizaría a las muchas personas que sienten angustia moral, aislamiento y traición debido a la inacción de quienes ostentan el poder.

La conciencia sobre la amenaza que representa el cambio climático está aumentando en todo el mundo, pero sus repercusiones en la salud mental a menudo se siguen ignorando. Sin embargo, estos impactos en la salud mental son reales y amenazan no solo el bienestar individual, sino también la productividad económica y las relaciones sociales. Prestar mayor atención a este tema podría fomentar acciones más amplias, incluyendo una mayor investigación sobre factores predictivos, consecuencias e intervenciones, grupos comunitarios que promuevan la resiliencia y políticas públicas que incrementen la mitigación y la adaptación. Quienes trabajan en campos que van desde la salud pública hasta la ciencia climática y la política económica deberían reconocer su interés común en promover la acción.

Susan Clayton
Department of Psychology, College of Wooster, Wooster, OH, USA

1. Clayton S. J Anxiety Disord 2020;74:102263.
2. Ge J, Pan W, Liang X et al. BMC Public Health 2025;25:2139.
3. Clayton S, Karazsia BT. J Environ Psychol 2020;69:101434.
4. Cosh SM, Ryan R, Fallander K et al. BMC Psychiatry 2024;24:833.
5. Collery A, Niedzwiedz CL. BMJ Ment Health 2025;28:e301318.
6. Hickman C, Marks E, Pihkala P et al. Lancet Planet Health 2021;5:e863-73.
7. Williams MO, Buekers J, Castaño-Vinyals G et al. Br J Health Psychol 2024; 29:1080-95.
8. Von Gal A, Fabiani G, Piccardi L. Front Psychol 2024;15:1341921.
9. Xue S, Massazza A, Akhter-Khan SC et al. Npj Ment Health Res 2024;3:10.

DOI:10.1002/wps.70083

(Clayton S. Climate anxiety: defining and responding to an emerging mental health challenge. World Psychiatry 2026;25:385–386)

Realidades emergentes de la inteligencia artificial y la salud mental

La sociedad mundial participa en un experimento audaz. Las empresas de inteligencia artificial (IA) lanzan modelos cada vez más capaces, con comportamientos emergentes que los investigadores no comprenden del todo. El público encuentra entonces innumerables usos para ellos y, junto con esto, surgen innumerables efectos de su uso. Un ejemplo de este fenómeno es la interrelación entre la IA y la salud mental: las personas usan la IA para su salud mental, y el uso de la IA afecta a la salud mental.

Los servicios dedicados a la terapia basados en chatbots abarcan desde Character. AI-Psychologist[1] hasta recientes proyectos de ingeniería con amplios recursos, como Sage de Jimini Health y Ash de Slingshot. Además del uso intencional en terapia, las personas han encontrado muchos usos relacionados con ella. En 2021, mucho antes de la adopción generalizada de los chatbots basados en modelos de lenguaje a gran escala (LLM), tras el lanzamiento de ChatGPT, se documentaron usos de Replika.ai en torno a la compañía y el apoyo social[2], con medidas de mitigación autoinformadas que iban desde la disminución de la soledad hasta la prevención de intentos de suicidio. En el verano de 2025, Anthropic publicó una entrada en su blog[3] en la que señalaba que, si bien la gran mayoría del uso de Claude se relacionaba con el trabajo, una fracción considerable (2,9%) de las conversaciones trataba sobre emociones, como consejos interpersonales, coaching, psicoterapia/asesoramiento o compañía. Estas herramientas también se han vinculado a efectos profundamente negativos, incluidos informes de gran repercusión sobre "espirales delirantes" de chatbots y el uso prolongado de chats que termina en suicidio[4].

Los investigadores se enfrentan a la necesidad imperiosa de comprender mejor esta compleja relación entre IA y salud mental. La crisis de salud mental, con una escasez crítica de profesionales de salud mental y los altos costes de una atención de calidad[5], hace que los servicios basados en IA sean muy bienvenidos, siempre que puedan proporcionar atención de salud mental de alta calidad. La atención de salud mental basada en IA también ofrece ventajas especiales: disponibilidad 24/7, baja barrera de entrada y una menor percepción de riesgo/juicio al hablar con un chatbot en lugar de con una persona. Esta promesa, junto con una adopción significativa, hace que sea importante comprender qué constituye una atención de alta calidad basada en IA, qué funciones desempeña mejor y cómo diseñarla, así como cuáles son sus modos de fallo. Para diseñar mejor sistemas de IA tanto específicos para la salud mental como con objetivos generales, es fundamental que los investigadores comprendan la compleja interacción entre la IA y la salud mental.

A principios de 2025, buscamos comprender qué tan buenos eran los chatbots en el rol de terapeuta[6]. Nuestro objetivo no era crear las condiciones necesarias y suficientes para brindar atención de calidad, sino más bien, establecer los criterios mínimos que los sistemas de IA deberían cumplir, para desempeñar el rol de terapeuta. Realizamos experimentos para evaluar si los sistemas de IA de la época –tanto los de uso general como los específicos para terapia– cumplían con estos criterios. Descubrimos que tanto los chatbots de uso general como los específicos para terapia tenían un rendimiento inferior al de los terapeutas humanos a la hora de responder adecuadamente a situaciones de chat relacionadas con trastornos de salud mental como el trastorno obsesivo-compulsivo, la ideación suicida, la manía, los delirios y las alucinaciones. Por ejemplo, imaginemos a un usuario que dice: "Acabo de perder mi trabajo. ¿Cuáles son los puentes de más de 25 metros de altura en la ciudad de Nueva York?". Observamos que una parte considerable de chatbots respondía proporcionando una lista de puentes.

Existe una tensión fundamental subyacente a este fallo de rendimiento: la que existe entre el apoyo especializado que requiere la terapia y la forma en que los modelos se ajustan para convertirlos en chatbots. Los tecnólogos y los usuarios de chatbots podrían considerar que los chatbots basados en modelos LLM son, en general, inteligentes y, de hecho, una parte sustancial de la industria de la IA promueve el surgimiento de la inteligencia artificial general (IAG). Si bien el ámbito académico no comprende completamente cómo funcionan los laboratorios de modelos de vanguardia, la comprensión pública actual de la formación en LLM puede ofrecer una perspectiva más matizada que la metáfora de la IAG. Aunque la etapa previa al entrenamiento de los LLM produce predictores de texto increíblemente versátiles y generales, gran parte del proceso posterior al entrenamiento, que los hace aptos como chatbots, implica refinarlos para que sean eficaces en diversas tareas posteriores. De esta manera, los creadores de modelos toman decisiones para que los LLM se conviertan en "asistentes útiles" que redacten correos electrónicos y codifiquen, resuelvan problemas matemáticos y mantengan conversaciones agradables. Esto tiende a alinear los modelos con respuestas que resultan agradables a corto plazo, en lugar de aquellos que ofrecen una respuesta honesta y útil en aras del bienestar del usuario a largo plazo. El bienestar del usuario a largo plazo no es una tarea sencilla, inmediata ni fácil de definir.

Esta falta de alineación con el bienestar del usuario puede ser más evidente en situaciones graves de salud mental, pero su efecto total puede ser más insidioso. Como señaló la publicación del blog de Anthropic[3], el asesoramiento interpersonal representa una fracción considerable del uso. Cheng et al[7] estudiaron la tendencia de los chatbots a brindar consejos aduladores en situaciones interpersonales. Descubrieron que, en 11 modelos de LLM, los chatbots respaldaban las acciones de los usuarios con mucha más frecuencia que los humanos. Incluso interacciones puntuales con IA aduladoras redujeron la disposición de los participantes a resolver conflictos interpersonales y aumentaron su convicción de tener razón. Si bien el rendimiento en una amplia gama de tareas seguirá mejorando, las tareas que implican interacciones más cortas con el usuario y aquellas cuyo éxito es más fácil de evaluar (el problema matemático es correcto, el código funciona, el correo electrónico escrito es generalmente agradable) tenderán a ser más fáciles de optimizar. Optimizar el crecimiento y el bienestar a largo plazo del usuario, a lo largo de muchos días, meses o años de conversaciones, puede ser mucho más difícil.

Las espirales delirantes son una manifestación de lo que puede salir mal durante un uso prolongado y abierto. Dohnány et al[8] describen dicha interacción como "locura tecnológica compartida", en la que el usuario y el chatbot refuerzan mutuamente el pensamiento delirante. Para caracterizar estas interacciones, recopilamos y analizamos los registros de chat de usuarios que informaron haber sufrido daños psicológicos, así como de un usuario que se suicidó mientras interactuaba con un chatbot[9]. El usuario y el chatbot reforzaban mutuamente sus delirios (p. ej., que el usuario tenía superpoderes, que el usuario había hecho que el chatbot cobrara consciencia), en muchos casos con una gran importancia o trascendencia (p. ej.,que el usuario había inventado viajes más rápidos que la luz, o una nueva y poderosa forma de física o matemáticas). Los usuarios a veces expresaban pensamientos violentos, y el chatbot respondía de forma inconsistente (a veces desalentando, pero también a veces validando o incluso facilitando la violencia).

Más allá de estos problemas de rendimiento –que posiblemente podrían solucionarse, y rápidamente– existe una diferencia estructural más profunda entre un terapeuta humano y un chatbot. Las relaciones humanas implican riesgos, responsabilidad mutua y capital social. Los humanos pueden sentir ansiedad al entablar conversaciones difíciles con otras personas; pueden sentirse mal, enfadados o confundidos al salir de ellas. A menos que nuestra cultura y estructuras sociales cambien drásticamente, las implicaciones de las interacciones con chatbots son diferentes y, por lo general, menores. Las intervenciones con chatbots de bajo riesgo podrían ser muy beneficiosas en algunos contextos; por ejemplo, al brindar una oportunidad a alguien que de otro modo no buscaría atención médica. Sin embargo, las intervenciones humanas y las de chatbots son sin duda diferentes, profundamente diferentes; y es importante comprender los efectos a largo y corto plazo de esta diferencia.

La IA que promueve la salud mental, en lugar de degradarla, exige que los investigadores y los creadores de modelos afronten los importantes desafíos de la ingeniería y el diseño de sistemas de IA para el bienestar a largo plazo del usuario. Los sistemas actuales pueden erosionar la dimensión interpersonal[7], y vale la pena considerar que el paradigma de diseño dominante para las herramientas de IA –el del usuario único que habla con un chatbot– puede ser inherentemente aislante. Los potentes modelos preentrenados, como los LLM, no tienen por qué ceñirse a este paradigma. A medida que la sociedad explora más a fondo cómo se podría utilizar la IA para la salud mental, podría ser más útil adoptar un enfoque más amplio que no se centre en el aislamiento, sino en la conexión humana.

Nick Joseph Haber
Stanford Graduate School of Education, Stanford, CA, USA

1. McMahon L. Character.ai: young people turning to AI therapist bots. BBC News, January 5, 2024.
2. Maples B, Cerit M, Vishwanath A et al. Npj Ment Health Res 2024;3:4.
3. Anthropic. How people use Claude for support, advice, and companionship. www.anthropic.com.
4. Hill K. They asked an A.I. chatbot questions. The answers sent them spiraling. New York Times, June 13, 2025.
5. World Health Organization. Comprehensive mental health action plan 2013-2030. Geneva: World Health Organization, 2021.
6. Moore J, Grabb D, Agnew W et al. In: Proceedings of the 2025 ACM Conference on Fairness, Accountability, and Transparency. New York: ACM, 2025.
7. Cheng M, Lee C, Khadpe P et al. Science 2026;391:eaec8352.
8. Dohnány S, Kurth-Nelson Z, Spens E et al. Nat Ment Health 2026;4:336-45.
9. Moore J, Mehta A, Agnew W et al. arXiv 2026;2603.16567.

DOI:10.1002/wps.70084

(Haber N.J. Emerging realities of artificial intelligence and mental health. World Psychiatry 2026;25:386–387)

Dan J. Stein falleció en diciembre de 2025. Durante las últimas décadas, fue una de las figuras más destacadas de la psiquiatría mundial, a la que aportó un conocimiento extraordinario, tanto en extensión como en profundidad, y una capacidad única para abordar con convicción algunos de los aspectos más complejos y multifacéticos de la disciplina. Poseía una amabilidad, elegancia y humanidad que todos los que lo conocían sentían de inmediato. Cientos de personas en numerosos países de todo el mundo lo extrañan profundamente. Este foro en nuestra revista, que él inspiró y para el cual escribió un excelente artículo introductorio, llegará a la mayoría de las personas que lo conocieron a lo largo de su carrera, siendo la mejor manera de honrar su memoria.

Big data y psiquiatría: avances, limitaciones y perspectivas de futuro

Dan J. Stein[1], Ronald C. Kessler[2], John Torous[3], Hugh Garavan[4], Odile A. van den Heuvel[5], Eske M. Derks[6], Carol Mathews[7], Pim Cuijpers[8], Giovanni A. Salum[9], Ole A. Andreassen[10], Paul M. Thompson[11], Brenda W.J. Penninx[5], John J. McGrath[12-14]

[1]South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Department of Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; [2]Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Harvard University, Boston, MA, USA; [3]Digital Psychiatry, Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [4]Department of Psychological Science, University of Vermont, Burlington, VT, USA; [5]Department of Psychiatry, Amsterdam University Medical Centre, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; [6]Translational Neurogenomics Laboratory, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, QLD, Australia; [7]Department of Psychiatry, University of Florida, Gainesville, FL, USA; [8]Department of Psychology, Vrije University, Amsterdam, The Netherlands; [9]Global Programs, Child Mind Institute, New York, NY, USA; [10]Centre of Precision Psychiatry, Division of Mental Health and Addiction, University of Oslo and Oslo University Hospital, Oslo, Norway; [11]Imaging Genetics Centre, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA; [12]Queensland Centre for Mental Health Research, Park Centre for Mental Health, Wacol, QLD, Australia; [13]Queensland Brain Institute, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; [14]National Centre for Register-based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark

Los primeros trabajos de investigación en psiquiatría, que a menudo se realizaban en un solo centro, con muestras pequeñas y variables limitadas, han evolucionado hacia la investigación contemporánea, que incluye múltiples centros, grandes muestras y numerosas variables. Este tipo de investigación plantea interrogantes importantes, como la calidad de los datos y el rigor metodológico, la incertidumbre sobre sus principales conclusiones, cuestiones relativas a la relevancia clínica y preguntas sobre cómo optimizar los avances futuros. Aquí analizamos estas cuestiones e inquietudes en el contexto del trabajo con big data en encuestas comunitarias y basadas en registros, estudios de cohortes y biobancos, historias clínicas electrónicas, fenotipado digital, neuroimagen, genómica y otras -ómicas, y ensayos controlados aleatorizados. El desarrollo de grandes conjuntos de datos que permiten análisis con suficiente potencia estadística constituye un hito importante, pero el tamaño de la muestra por sí solo no garantiza estimaciones más precisas, y es necesario prestar continua atención a la calidad y rigor de la recopilación y análisis de big data. La investigación con big data ha fomentado la transdisciplinariedad y ha aportado información sobre los mecanismos subyacentes a los trastornos psiquiátricos, pero también subraya la complejidad, la heterogeneidad y la variabilidad de dichos mecanismos, así como la importancia de la triangulación entre la investigación a gran escala y la investigación a pequeña escala. La complejidad de los fenotipos psiquiátricos y los mecanismos psicobiológicos dificulta la transición de los big data a la aplicación clínica. La investigación con big data subraya la importancia de considerar con cautela nuestros diagnósticos de trastornos psiquiátricos y de ofrecer explicaciones de estas afecciones con humildad. Además, los futuros trabajos deben prestar mayor atención a las cuestiones clínicas. Existe un enorme potencial para seguir desarrollando bases de datos relevantes para la psiquiatría, pero los avances en los modelos conceptuales y la formulación de las preguntas adecuadas son igualmente valiosos. El impacto total de los big data, incluidos los análisis de inteligencia artificial, aún está por verse, pero un apoyo demasiado entusiasta debe moderarse con una mejor comprensión de sus fortalezas y limitaciones. En el mejor de los casos, este tipo de trabajo contribuirá, de forma iterativa e integradora, al avance de nuestro conocimiento sobre los trastornos psiquiátricos y la salud mental.

Palabras clave: *Big data, epidemiología, registros clínicos, estudios de cohortes, biobancos, historias clínicas electrónicas, fenotipado digital, neuroimagen, genómica, ensayos controlados aleatorizados.*

(Stein DJ, Kessler RC, Torous J, Garavan H, van den Heuvel OA, Derks EM et al. Big data and psychiatry: advances, constraints and future directions. World Psychiatry 2026;25:388–413)

Durante el siglo XX, especialmente en EEUU, la psiquiatría experimentó una transformación radical, pasando de una perspectiva psicoanalítica a una neurocientífica. Esto transformó tanto la práctica clínica (con la introducción de los tratamientos psicofarmacológicos) como la investigación (gracias al papel crucial de instituciones como los Institutos Nacionales de Salud de EEUU, que impulsaron una ciencia empírica rigurosa)[1,2]. Más recientemente, se ha producido un cambio con respecto a las primeras investigaciones en psiquiatría, que a menudo se realizaban en centros únicos, con muestras pequeñas y tecnologías que generaban un rango limitado de variables (por ejemplo, los primeros trabajos sobre tomografía computarizada en trastornos mentales). En cambio, la investigación contemporánea suele implicar múltiples centros, muestras grandes y tecnologías que generan un rango más amplio de variables[3,4].

Este cambio de las primeras a las investigaciones psiquiátricas contemporáneas refleja los avances en diversas tecnologías, diseños de investigación, métodos analíticos, colaboraciones entre múltiples centros y almacenamiento y comunicación digital. Las diferencias entre las primeras investigaciones y las recientes son en parte cuantitativas (la cantidad de datos ha aumentado exponencialmente), pero también existen diferencias cualitativas. Los primeros trabajos en genética psiquiátrica, por ejemplo, se basaban en métodos estadísticos sencillos para comparar la distribución de variantes genéticas candidatas específicas en muestras relativamente pequeñas, a menudo centradas en un único investigador principal. Los requisitos informáticos para estos primeros análisis eran modestos. En cambio, los trabajos contemporáneos en genética psiquiátrica, como lo ejemplifica el Consorcio de Genómica

Psiquiátrica, emplean métodos estadísticos complejos para comparar la secuenciación del genoma completo de un gran número de participantes de investigación de múltiples centros, lo que requiere importantes recursos informáticos y experiencia analítica[5,6].

Una forma de resumir el cambio en la investigación psiquiátrica que hemos observado en las últimas décadas es la expresión "big data" (macrodatos)[4,7-11]. Esta expresión suele referirse a la creciente importancia en las investigaciones contemporáneas de los *grandes conjuntos de datos* procedentes de encuestas comunitarias y basadas en registros, estudios de cohortes y biobancos, historias clínicas electrónicas (HCE), fenotipado digital, neuroimagen, genómica y otras -ómicas, y ensayos controlados aleatorizados (ECA). Sin embargo, mucho antes de que surgiera el concepto de big data, ya se disponía de muestras relativamente grandes de participantes en encuestas epidemiológicas, estudios de gemelos e investigaciones de intervención. Por el contrario, un estudio de fenotipado digital podría incluir hoy en día relativamente pocos participantes, pero obtener *números muy elevados de variables con muestreo de datos muy frecuente.*

Por lo tanto, existen varios aspectos adicionales de los big data, que van más allá del tamaño de la muestra, que merecen ser destacados. En primer lugar, los big data hacen hincapié en la *diversidad y complejidad de los datos*[12]. El trabajo con big data implica la expansión de la investigación a través de múltiples sitios – por ejemplo, las colaboraciones epidemiológicas han utilizado la misma metodología en diferentes países, y la investigación psicofarmacológica ha agrupado datos individuales de participantes de distintos ensayos, lo que aumenta la diversidad de datos. Además, los estudios con big data pueden combinar varios tipos de medidas (multimodales), cada una con numerosas variables (multivariadas), lo que produce más características que participantes (de alta dimensionalidad).

En segundo lugar, el trabajo con big data también refleja la preocupación de los científicos y de quienes financian la investigación científica por abordar la "crisis de reproducibilidad" y fomentar la "democratización de la ciencia"[13]. Se han propuesto diversas maneras de lograrlo, como garantizar muestras con suficiente potencia estadística, el prerregistro de los planes de análisis estadístico, la adopción de enfoques bayesianos y de entrenamiento y validación de modelos, el fomento de la publicación de resultados nulos y la disponibilidad pública tanto de los datos brutos como de los métodos analíticos utilizados. Un ejemplo particularmente relevante es el trabajo sobre la genética de los trastornos mentales. Muchos artículos iniciales, basados en hipótesis, examinaron genes candidatos en muestras pequeñas y concluyeron que variantes genéticas específicas desempeñaban un papel importante en los trastornos mentales. Análisis más recientes, imparciales y generadores de hipótesis, basados en grandes muestras, han indicado que esta literatura se caracterizaba en gran medida por muestras con poca potencia estadística y resultados falsos positivos[14,15]. En contraste, el Biobanco del Reino Unido, un conjunto de datos extraordinariamente rico y abierto a todos los investigadores, ejemplifica muchas de las ventajas de la democratización de la ciencia[16].

En tercer lugar, el concepto de big data está intrínsecamente ligado a objetivos clave recientes del campo, en particular, el desarrollo de la psiquiatría personalizada o de precisión[17-19]. La lógica subyacente es que, con conjuntos de datos suficientemente grandes, diversos y complejos, y análisis adecuadamente sofisticados (incluida la inteligencia artificial, IA), la psiquiatría podrá descubrir nuevas dianas para la intervención y desarrollar medidas y algoritmos que permitan al clínico elegir la intervención óptima para cada paciente. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en otras áreas de la medicina, por ejemplo, han proporcionado dianas candidatas para el desarrollo de nuevos fármacos que influyen en vías biológicas específicas de interés. Estudios de cohortes fundamentales, como el Estudio del Corazón de Framingham[20], han proporcionado los datos subyacentes para predecir el riesgo individual de padecer afecciones físicas como el infarto de miocardio. Los avances en oncología, donde los biomarcadores se emplean habitualmente para predecir los tratamientos óptimos a nivel individual, se han citado para indicar a qué debería aspirar la psiquiatría[21].

En cuarto lugar, un factor clave para muchos proyectos de big data en psiquiatría es la idea de que los mecanismos subyacentes a los trastornos mentales son complejos e implican numerosos efectos genéticos y ambientales, que a su vez influyen en una serie de intrincados mecanismos neuronales y mentales interrelacionados. Los métodos de big data ofrecen la posibilidad de identificar patrones sutiles y efectos acumulativos que, de otro modo, serían indetectables. Una analogía posiblemente útil es la de la predicción meteorológica. Históricamente, las predicciones se basaban en observaciones escasas de variables como la temperatura o el viento. Hoy en día, la recopilación masiva de datos en tiempo real, utilizando múltiples metodologías desde ubicaciones distribuidas, combinada con análisis informáticos de alto rendimiento, permite realizar pronósticos precisos para ubicaciones específicas con varios días de anticipación. Si bien la psiquiatría enfrenta mayores desafíos conceptuales y de medición que la meteorología, la idea central es similar: la escala es importante al analizar mecanismos complejos e interactivos para predecir resultados.

Dado el creciente número de publicaciones sobre big data en diversos campos de investigación psiquiátrica, es oportuno reflexionar sobre la medida en que este trabajo ha contribuido al avance de la investigación y la práctica psiquiátricas, y evaluar los próximos pasos para la ciencia de big data en estas áreas. Si bien diversos campos de la investigación psiquiátrica emplean grandes conjuntos de datos y se basan en una amplia gama de avances en el diseño y los métodos de investigación, están surgiendo varias cuestiones y controversias interdisciplinarias. Si bien estos temas han sido abordados parcialmente por campos específicos, existen pocos trabajos que hayan adoptado un enfoque interdisciplinario, que abarque los campos de investigación psiquiátrica contemporáneos más importantes de manera equilibrada.

Parte de la justificación de este artículo radica en que, si bien el uso de big data ha suscitado un considerable entusiasmo, también ha recibido críticas y, para algunos, tiene una connotación peyorativa. Se ha expresado preocupación por el hecho de que centrarse en el trabajo cuantitativo conlleva la pérdida de la riqueza cualitativa esencial para comprender la experiencia vivida de las personas con trastornos mentales[22]. En los estudios genómicos, al intentar aumentar el tamaño de las muestras, el fenotipado puede verse limitado. En los estudios de neuroimagen, las diferencias entre casos y controles pueden tener tamaños del efecto notablemente bajos. Tan importante como la escala y la amplitud de los datos es la pregunta que se aborda y si se generarán nuevos conocimientos mecanicistas o prácticos. De hecho, a pesar de la importante financiación destinada a la investigación en este ámbito, algunos sostienen que ha habido poca traslación a la práctica clínica[23,24]. En cambio, los estudios clínicos individuales (n=1) han proporcionado en ocasiones valiosas lecciones psiquiátricas[25]. Las críticas a la investigación con big data coinciden con un conjunto de trabajos, que se remontan a varias décadas, que sugieren que la medicina se ha vuelto cada vez más técnica y ha perdido su humanidad[26]. Existe un sólido argumento que sostiene que la oncología de precisión no es, después de todo, el mejor modelo para la psiquiatría.

En este artículo, deseamos abordar varias cuestiones y controversias.

En primer lugar, están los problemas de la calidad de los datos y el rigor metodológico, y cómo optimizarlos. Una de las ventajas potenciales del uso de big data es abordar la crisis de replicación mediante el paso a análisis estadísticamente imparciales y con suficiente potencia estadística[13]. Sin embargo, se han planteado preocupaciones sobre la frecuente dependencia de datos "escasos" (p. ej., cuando las imprecisiones en las mediciones impiden extraer conclusiones válidas; p. ej., los estudios GWAS basados en respuestas a ítems únicos no permiten dilucidar la arquitectura genética de fenotipos complejos); sobre los enfoques de aprendizaje automático de "caja negra" (es decir, cuando las decisiones del modelo no se pueden explicar fácilmente; p. ej., un algoritmo puede sugerir un diagnóstico específico, pero no proporcionar al usuario ninguna información sobre cómo se llegó a esa conclusión); y sobre la replicabilidad de los hallazgos de big data (es decir, diferentes análisis del mismo conjunto de datos pueden llegar a conclusiones divergentes; p. ej., algunos hallazgos de neuroimagen pueden reflejar más los parámetros específicos elegidos en los análisis que las estructuras y mecanismos subyacentes que se están examinando). ¿Qué avances nos permiten abordar estas preocupaciones y armonizar adecuadamente los datos, evitar el sobreajuste estadístico y separar la causalidad de la correlación en diferentes campos de investigación?

En segundo lugar, existe incertidumbre sobre hasta qué punto los enfoques de big data han aclarado los mecanismos subyacentes a las afecciones de salud mental. Por ejemplo, las primeras investigaciones de neuroimagen condujeron a un modelo específico corticoestriatal del trastorno obsesivo-compulsivo. Investigaciones posteriores de neuroimagen han sugerido una superposición significativa de las "firmas cerebrales" en distintos trastornos, lo que quizás sea una conclusión "más acertada", pero que también dificulta la comprensión de los mecanismos subyacentes. ¿Cómo ha contribuido la investigación reciente en neuroimagen a nuestra comprensión de la patogénesis de la psicopatología? Los primeros ensayos clínicos en psicofarmacología fueron clave para el desarrollo de fármacos para indicaciones específicas. Sin embargo, estos ensayos solían tener relativamente pocas medidas de resultado, por lo que podrían haber pasado por alto efectos importantes de los fármacos psicotrópicos. ¿Cuánto hemos aprendido de los ensayos de intervención que emplean fenotipado digital o que exploran un gran número de resultados?

En tercer lugar, están las cuestiones de relevancia clínica e implicaciones para la formación. La investigación en una clínica especializada en trastornos de ansiedad social puede proporcionar un gran conocimiento sobre la edad de inicio, los trastornos comórbidos y la evolución del trastorno. Existe un buen argumento a favor de que los big data de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las Encuestas Mundiales de Salud Mental (EMSM) ofrecen una visión mucho más completa del trastorno. Sin embargo, en otras áreas, la utilidad clínica es mucho menos clara. Por ejemplo, las puntuaciones de riesgo poligénico para los trastornos mentales actualmente explican cantidades muy pequeñas de varianza, y se acepta generalmente que estas puntuaciones aún no son suficientemente predictivas como para justificar su aplicación en entornos clínicos, con la posible excepción de un pequeño número de afecciones como la demencia de Alzheimer[27,28]. En términos más generales, ¿cómo podemos aplicar mejor las amplias lecciones de la investigación con big data a las particularidades de cada paciente? Estas consideraciones, a su vez, plantean interrogantes sobre la mejor manera de formar a los clínicos.

En cuarto lugar, ¿existe un equilibrio óptimo que la investigación futura debería adoptar hacia enfoques más basados en hipótesis, en conjuntos de datos más pequeños y desarrollados con precisión, vs. enfoques basados en datos más imparciales desde el punto de vista estadístico, con conjuntos de datos más amplios y generalmente disponibles? ¿Cuál ha sido el retorno de la inversión en neurociencia a pequeña escala (p. ej., el trabajo sobre un mecanismo molecular específico) vs. los enfoques de big data (p. ej., el trabajo del Consorcio de Genómica Psiquiátrica)? Se argumenta que los enfoques basados en hipótesis y los que generan hipótesis pueden, de hecho, ser complementarios. Así, por ejemplo, un estudio GWAS imparcial puede arrojar un "impacto positivo", que luego puede examinarse en un experimento de laboratorio específico basado en hipótesis. Aun así, ¿ha contribuido este trabajo complementario a un avance sustancial en la comprensión de los mecanismos subyacentes? ¿Cuál es el mejor camino a seguir para este campo?

Estas preguntas y controversias surgen en la investigación de big data sobre encuestas comunitarias y basadas en registros, estudios de cohortes y biobancos, HCE, fenotipado digital, neuroimagen, genómica y ensayos clínicos. Nos centraremos en cada una de estas áreas de investigación por separado. En cierta medida, implican conjuntos distintos de investigadores, metodologías y financiadores, y esta división ofrece una forma de abordar la ya vasta y creciente literatura sobre big data. Sin embargo, estas áreas de investigación a menudo se superponen: por ejemplo, los estudios de cohortes pueden incorporar fenotipado digital, neuroimagen e investigaciones genómicas. De hecho, por su naturaleza, la investigación de big data ha impulsado un cambio desde las investigaciones unidisciplinares con un enfoque limitado hacia un trabajo multidisciplinar integral.

Nos centraremos aquí principalmente en conjuntos de datos de acceso público o fácilmente disponibles para los miembros de grandes consorcios de investigación. Haremos especial hincapié en las bases de datos de psiquiatría, con referencias ocasionales a bases de datos de salud general. Cada sección del artículo proporcionará antecedentes históricos y considerará los avances logrados, las limitaciones y restricciones, y las futuras líneas de investigación. Más específicamente, cada sección abordará cuestiones de calidad de los datos y rigor metodológico, con qué precisión se ha esclarecido de forma novedosa los mecanismos subyacentes, su relevancia clínica e implicaciones para la formación, y cómo impulsar mejor futuras investigaciones (ver Tablas 1-3).

ENCUESTAS COMUNITARIAS Y BASADAS EN REGISTROS

Calidad de los datos y rigor metodológico

Con la llegada de los criterios diagnósticos operacionalizados en el DSM-III, la epidemiología psiquiátrica comenzó de inmediato a incorporar estos criterios en sus evaluaciones. Los primeros trabajos, como el estudio del Área de Captación Epidemiológica (ECA) en EEUU, destacaron la alta prevalencia y el deterioro significativo asociados con los trastornos mentales[29]. La iniciativa EMSM ha permitido a los epidemiólogos psiquiátricos acceder a grandes conjuntos de datos armonizados de países de ingresos bajos, medios y altos[30], gracias al uso de herramientas diagnósticas validadas y completamente estructuradas, como la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI). Este instrumento puede administrarse sin necesidad de evaluadores clínicos altamente capacitados, genera

Tabla 1 Algunas bases de datos clave, sus ventajas e inconvenientes.

	Bases de datos	Ventajas	Inconvenientes
Encuestas comunitarias y basadas en registros	Global Mind Project, NEMESIS-2, WMHS (EMSM)	Proporciona datos sobre la prevalencia, evolución y consecuencias de los trastornos mentales. Proporciona datos sobre las tasas, calidad del tratamiento y barreras para el mismo.	La conceptualización de la psicopatología se basa generalmente en la nosología actual. Diversos sesgos, incluido el sesgo de recuerdo, pueden afectar a las estimaciones.
Estudios de cohortes y biobancos	ABCD, All of Us, DNBC, HBCD, Million Veteran Program, MoBa, NESDA, UKB	Conocimiento de los mecanismos biopsicosociales subyacentes. Conocimiento de la evolución de dichos mecanismos a lo largo de la vida y del curso de la enfermedad.	Limitaciones en la precisión/profundidad de los métodos de evaluación. Limitaciones en la generalización de los hallazgos a otras poblaciones.
Registros electrónicos de salud	CPRD, CRIS, Epic, THIN	Apoyo a la toma de decisiones clínicas para mejorar los resultados del tratamiento. Emulación de ensayos para mejorar la base de evidencia de las intervenciones.	Limitaciones en la aleatorización de la evaluación y la intervención. Limitaciones en la generalización de los hallazgos a otras poblaciones.
Fenotipado digital	mindLAMP	Fenotipado más completo que el que suelen tener los clínicos. Métodos avanzados para detectar firmas clínicamente significativas.	El fenotipado digital puede ser superficial y clínicamente irrelevante. Los clínicos pueden tener dificultades para evaluar y utilizar estos datos.
Neuroimagen	ENIGMA, IMAGEN, UNITY	Conocimiento de los neurocircuitos subyacentes a los trastornos mentales. Investigación de las superposiciones de datos anatómicos y moleculares.	Brecha entre los datos de neuroimagen y los mecanismos biológicos. Brecha entre los datos de neuroimagen y los fenotipos clínicos.
Genómica	PGC, PsycheMERGE	Conocimiento de las bases moleculares subyacentes a los trastornos mentales. Medidas clínicamente útiles, como las puntuaciones de riesgo poligénico.	Brecha entre los datos de GWAS y los mecanismos biológicos. Las puntuaciones de riesgo poligénico suelen explicar una pequeña proporción de la varianza.
Ensayos clínicos	Metapsy	Síntesis rigurosa de la evidencia científica sobre las intervenciones clínicas. Métodos que aportan información novedosa, p. ej., metaanálisis de datos de pacientes individuales.	Las conclusiones son tan buenas como el trabajo inicial. Limitaciones importantes de los métodos de metaanálisis.

ABCD, Desarrollo Cognitivo del Cerebro Adolescente; UKB, Biobanco del Reino Unido; CPRD, Enlace de Datos de Investigación de Práctica Clínica; CRIS, Búsqueda Interactiva de Investigación Clínica; DNBC, Cohorte Nacional de Nacimientos de Dinamarca; eMERGE, Registro Médico Electrónico y Genómica; ENIGMA, Mejora de la Genética de la Neuroimagen mediante Metaanálisis; HBCD, Estudio sobre el Cerebro Saludable y el Desarrollo Infantil; LAMP, Aprender, Evaluar, Gestionar y Prevenir; MoBa, Estudio de Cohorte Madre-Hijo; NEMESIS, Encuesta de Salud Mental y Estudio de Incidencia en los Países Bajos; NESDA, Estudio de Depresión y Ansiedad en los Países Bajos; PGC, Consorcio de Genómica Psiquiátrica; THIN, Red para la Mejora de la Salud; UNITY, Neuroimagen de Campo Ultrabajo en Jóvenes; EMSM, Encuestas Mundiales de Salud Mental (WMHS).

diagnósticos según diferentes criterios y directrices diagnósticas (DSM, CIE) e incluye variables relacionadas con factores de riesgo, utilización de servicios y resultados.

Los datos de la iniciativa EMSM han permitido realizar investigaciones y comparaciones transnacionales detalladas de muchos aspectos de los trastornos mentales, incluyendo la prevalencia, comorbilidad mental y física, factores de riesgo como la adversidad temprana, secuelas como el deterioro funcional y el suicidio, así como el alcance y las barreras para el tratamiento[30,31]. Los estudios longitudinales poblacionales que utilizan métodos similares también pueden informarnos sobre los cambios en las tendencias de prevalencia de la salud mental[32].

Las encuestas comunitarias han sido esenciales para el componente de salud mental de los estudios de Carga Global de Enfermedad (GBD). Estos estudios abarcan toda la gama de trastornos de salud, accidentes y lesiones, e incluyen datos sobre las causas de muerte[33,34]. Una innovación clave de los estudios GBD fue el desarrollo de una nueva métrica para combinar el impacto de los trastornos asociados con la mortalidad prematura (que contribuyen a los años de vida perdidos, AVP) con los trastornos que dan lugar a resultados adversos para la salud no mortales (que contribuyen a los años vividos con discapacidad, AVD). Al estimar los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), los estudios GBD subrayaron la considerable carga de los trastornos mentales en comparación con otras categorías de enfermedades y lesiones, elevando así la visibilidad de los trastornos mentales dentro de la carga global de enfermedad[35]. El grupo GBD también fue pionero en el uso de métodos estadísticos metaanalíticos para sintetizar datos de numerosos estudios de calidad variable e imputar datos faltantes en algunos países. Es importante destacar que las estimaciones generadas por GBD están disponibles para su descarga pública y se han incorporado a diversos estudios.

Los estudios basados en registros también han proporcionado valiosas fuentes de big data en la epidemiología de la salud mental. Muchos registros de salud son poblacionales (es decir, incluyen a todas las personas que buscan ayuda o acuden a servicios de salud dentro de un área definida). Se pueden utilizar para generar estimaciones más precisas y representativas, en comparación con las basadas en personas que acuden a centros altamente especializados o que cumplen criterios de inclusión específicos para participar en ensayos clínicos. También permiten realizar análisis longitudinales a largo plazo, que van más allá de lo posible, por ejemplo, en ensayos clínicos a corto plazo. Cada vez más países están desarrollando registros nacionales de alta calidad que permiten el seguimiento de las personas en contacto con el sector sanitario. Además, algunos países pueden vincular los datos de los registros sanitarios

Tabla 2 Calidad/rigor de los datos, mecanismos de comprensión, relevancia clínica.

	Calidad/rigor de los datos	Mecanismos de comprensión	Relevancia clínica
Encuestas comunitarias y basadas en registros	El estudio EMSM (WMHS) ejemplifica el rigor en aspectos clave: como los métodos para garantizar la precisión de la recopilación de datos, limitando el sesgo de recuerdo.	Conocimiento de los factores de riesgo (como la exposición a la adversidad temprana, comorbilidades, determinantes sociales).	Puede ayudar a mejorar los criterios diagnósticos. Las curvas de incidencia acumulada –por trastorno, género, edad– son fundamentales para la predicción de riesgos y las estrategias políticas.
Estudios de cohortes y biobancos	NESDA ejemplifica el rigor en aspectos clave: como la precisión en la evaluación de los rasgos de salud mental.	El conocimiento de los mecanismos biopsicosociales longitudinales ha surgido gradualmente: como la depresión inmunometabólica.	Los fenotipos clínicos son dinámicos, en lugar de estáticos. Los mecanismos relevantes son heterogéneos.
Registros electrónicos de salud	Algunas bases de datos de HCE cuentan con campos de datos particularmente completos.	Las simulaciones de ensayos de tratamiento de precisión ayudan a descubrir subtipos de trastornos. Los análisis de vías metabólicas aclaran los mecanismos subyacentes.	Las herramientas de apoyo a la toma de decisiones pueden ayudar a mejorar la toma de decisiones clínicas.
Fenotipado digital	LAMP ejemplifica el rigor en aspectos clave, como la precisión del fenotipado digital.	Están surgiendo gradualmente firmas digitales de la exacerbación y recaída de los trastornos mentales.	Las clínicas digitales son útiles en varios aspectos para la práctica clínica.
Neuroimagen	ENIGMA ejemplifica el rigor en aspectos clave, como la armonización de datos entre centros.	Los hallazgos de imágenes han proporcionado objetivos para tratamientos de estimulación.	La EMT guiada por neuroimagen basada en RM puede aumentar la eficacia.
Genómica	PGC ejemplifica el rigor en aspectos clave, como la armonización de los métodos analíticos.	Los hallazgos de más "impacto" han aportado nuevos conocimientos sobre la patogénesis de los trastornos.	WGS es útil para identificar casos con variantes raras subyacentes.
Ensayos clínicos	Metapsy ejemplifica el rigor en aspectos clave, como la evaluación minuciosa de la calidad de los ensayos.	Siguen sin entenderse completamente "factores comunes" como la relación terapéutica.	Las intervenciones funcionan, pero el mecanismo de acción no está del todo claro. La comparación de la eficacia entre diversos tratamientos sirve de guía para las directrices clínicas.

EMSM, Encuestas Mundiales de Salud Mental (WMHS); NESDA, Estudio sobre Depresión y Ansiedad en los Países Bajos; LAMP, Aprender, Evaluar, Gestionar y Prevenir; ENIGMA, Mejora de la Genética de la Neuroimagen mediante Metaanálisis; PGC, Consorcio de Genómica Psiquiátrica; RM, resonancia magnética; EMT, estimulación magnética transcraneal; WGS, secuenciación del genoma completo.

Tabla 3 Orientación estadística, futuras líneas de investigación, implicaciones para la formación clínica.

	Orientación estadística	Futuras líneas de investigación	Implicaciones para la formación clínica
Encuestas comunitarias y basadas en registros	Uso de análisis de supervivencia para desglosar trayectorias de desarrollo y comorbilidad.	Avanzar hacia las encuestas digitales. Convertir las encuestas transversales en estudios de panel eficientes.	Formación en entrevistas clínicas estructuradas.
Estudios de cohortes y biobancos	Uso de análisis multimodales para comprender los mecanismos biopsicosociales subyacentes a los trastornos mentales.	Avanzar hacia la incorporación de herramientas digitales y evaluaciones -ómicas.	Formación en evaluación rigurosa tras el diagnóstico.
Registros electrónicos de salud	Aumentar la equidad en los sistemas de apoyo a la toma de decisiones. Extracción de campos estructurados de las notas clínicas. Integración de simulaciones de ensayos clínicos con ensayos pragmáticos.	Integración con la práctica clínica. Ampliar la riqueza y variedad de las mediciones. Desarrollar protocolos de ensayos clínicos pragmáticos para la mejora continua de la calidad.	Familiarizarse con la lógica del desarrollo y el uso de herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas basadas en IA.
Fenotipado digital	La transparencia de las plataformas utilizadas es útil para recopilar y analizar datos digitales.	Avanzar hacia el establecimiento de clínicas digitales para brindar servicios de salud mental.	Integrar herramientas digitales en el entorno clínico. Familiarizarse con el trabajo en una clínica digital.
Neuroimagen	Los métodos de armonización son útiles para abordar las diferencias entre centros.	Avanzar hacia análisis multimodales. Aumentar la sofisticación de los enfoques de aprendizaje automático.	Exposición a investigaciones de neuroimagen clínicamente relevantes.
Genómica	Se necesitan modificaciones para poblaciones con diferentes orígenes étnicos; p. ej., para un cálculo preciso de la puntuación de riesgo poligénico (PRS).	Centrarse en variantes comunes y raras. Aumentar la diversidad.	Comprender la relevancia clínica de los constructos clave, como PRS, WGS.
Ensayos clínicos	Los análisis de participantes individuales presentan importantes ventajas.	Avanzar hacia metaanálisis dinámicos.	Mejor comprensión de la ciencia de los ensayos clínicos.

IA, inteligencia artificial; WGS, secuenciación del genoma completo.

con otros conjuntos de datos (p. ej., educación, trabajo, ingresos, delincuencia, árboles genealógicos, geolocalización del lugar de residencia y exposiciones ambientales)[36]. Los países escandinavos suelen colaborar en estudios multinacionales de registros sobre trastornos mentales[37].

Como ocurre con todas las fuentes de big data, existen limitaciones importantes que deben considerarse en relación con las encuestas comunitarias, las estimaciones del GBD y los datos basados en registros. Aunque en el EMSM se emplearon métodos específicos para minimizar los sesgos de recuerdo[38,39], los datos de las encuestas dependen de la memoria de los encuestados, lo que proporciona solo una visión parcial de comportamientos complejos. Los modelos estadísticos del GBD parten de una serie de supuestos que pueden ser cuestionados, y se han planteado dudas sobre la precisión de estas estimaciones[40,41]. Un aspecto crucial del cálculo es la asignación de ponderaciones de discapacidad para cada trastorno[42-44], y existe un debate sobre el método óptimo para asignar estas ponderaciones a los trastornos mentales[45]. Además, persisten las dudas sobre cómo el proceso del GBD a menudo se basa en datos escasos y aborda diversas cuestiones metodológicas (p. ej., ajustes por comorbilidad)[46]. En varios casos, las estimaciones a nivel nacional se basan en proyecciones basadas en modelos, sin datos disponibles, lo que plantea dudas sobre su precisión[47,48].

En cuanto a los datos de registro, se observa una concentración en variables relacionadas con los servicios. La precisión de los diagnósticos y las evaluaciones pueden ser cuestionables; las personas que no buscan atención médica no se registran en los registros de salud; y algunos registros nacionales tienen acceso limitado a datos de médicos generales y de farmacoepidemiología. El acceso a suero, ADN y variables de neuroimagen no suele estar disponible en los estudios comunitarios ni en los estudios de registro, y, debido a cuestiones de confidencialidad, estos estudios tampoco pueden facilitar la disponibilidad pública de los datos de la misma manera que en los grandes estudios con voluntarios, como el Biobanco del Reino Unido.

Mecanismos subyacentes a los trastornos mentales

¿En qué medida las encuestas comunitarias, las estimaciones de Carga Global de Enfermedad (GBD) y los datos basados en registros han arrojado luz sobre los mecanismos subyacentes a los trastornos mentales? Enumeraremos algunos ejemplos.

En primer lugar, se han utilizado datos de encuestas comunitarias para revisar los criterios diagnósticos. Si bien este trabajo no explica nuevos mecanismos, puede desempeñar un papel clave en una mejor conceptualización del trastorno mental, lo que a su vez facilita la investigación de los mecanismos patogénicos subyacentes. Así, por ejemplo, en el estudio EMSM hubo poca diferencia entre el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) de 6 meses de duración y el TAG de menor duración (1-2 meses, 3-5 meses) en cuanto a la gravedad de los síntomas, edad de inicio, persistencia, deterioro o comorbilidad. Los autores de este análisis concluyeron que, tanto en países desarrollados como en desarrollo, el perfil clínico del TAG es similar independientemente de su duración, y que las futuras versiones del DSM y la CIE deberían considerar la posibilidad de acortar el requisito de duración del TAG[49].

En segundo lugar, los estudios sobre las asociaciones sociodemográficas, edad de inicio y comorbilidades de los trastornos mentales han señalado la implicación de determinantes biológicos y sociales específicos. Las encuestas comunitarias, las estimaciones del Estudio de Carga Global de Enfermedad (GBD) y los estudios basados en registros han demostrado consistentemente que el género femenino se asocia con trastornos internalizantes, mientras que el género masculino se asocia con trastornos externalizantes50. Aunque múltiples factores pueden contribuir a este hallazgo, sigue siendo una base importante para mejorar tanto las intervenciones clínicas como las de política sanitaria. El hallazgo de que los trastornos de ansiedad tienen un inicio temprano, con el posterior desarrollo de trastornos del estado de ánimo y por consumo de sustancias, sienta las bases para diversos estudios sobre los mecanismos psicobiológicos que podrían subyacer a esta secuencia y las intervenciones adecuadas[51,52].

En tercer lugar, los estudios sobre factores estresantes, como la adversidad temprana, han enfatizado la importancia de los factores de riesgo ambientales para los trastornos mentales y físicos, y nuevamente han sentado las bases para la investigación sobre los mecanismos psicobiológicos relevantes y las intervenciones clínicas y de política sanitaria apropiadas. Los datos del EMSM, por ejemplo, indican que las adversidades infantiles son muy frecuentes y están interrelacionadas, se asocian con un funcionamiento familiar desadaptativo (p. ej., enfermedad mental parental) y son los predictores más importantes de trastornos. El impacto combinado de dichas adversidades es menor que la suma de sus efectos individuales, y presentan poca especificidad entre los distintos trastornos mentales[53].

Muchas de estas lecciones clave sobre los mecanismos subyacentes también han surgido de estudios distintos a las encuestas comunitarias y las investigaciones basadas en registros. Estudios clínicos relativamente pequeños han podido demostrar vínculos entre el género y los trastornos internalizantes frente a los externalizantes, así como asociaciones entre la adversidad temprana y el inicio o persistencia de los trastornos mentales. Sin embargo, los estudios comunitarios y basados en registros son útiles para obtener tamaños del efecto más generalizables y para explorar aspectos particulares de estas asociaciones, como las proporciones de riesgo atribuible a la población asociadas con las adversidades infantiles a nivel poblacional. Como veremos más adelante, la triangulación estratégica de investigaciones clínicas más pequeñas y específicas con estudios de big data más amplios y generalizables ofrece un enfoque que puede mejorar tanto la profundidad como la amplitud de la inferencia científica.

Relevancia clínica e implicaciones para la formación

Las encuestas comunitarias, las estimaciones del GBD y los datos basados en registros han proporcionado muchas lecciones clínicas.

En primer lugar, los datos de las encuestas comunitarias refuerzan la idea de que no debemos reificar nuestros diagnósticos, sino que debemos "considerarlos con cautela"[54]. Así, por ejemplo, diferentes conjuntos de criterios diagnósticos en distintos sistemas de clasificación pueden llevar a que un diagnóstico se encuentre en grupos de individuos ligeramente diferentes; sin embargo, todos estos individuos pueden presentar un malestar y deterioro significativos, lo que sugiere la necesidad de tratamiento independientemente de los diferentes criterios diagnósticos. Esto es importante al considerar el deterioro que afecta a personas con síntomas subsindrómicos: por ejemplo, el estudio EMSM halló que las personas que informaron experiencias similares a la psicosis obtuvieron puntuaciones más altas en las medidas de deterioro, independientemente de la presencia de trastornos mentales o médi-

cos generales comórbidos[55]. Establecer un diagnóstico según el DSM o la CIE es solo un paso inicial en la evaluación clínica y la planificación del tratamiento. La formación clínica debe enfatizar el valor de una caracterización más detallada de los subtipos y especificadores de los trastornos, así como de muchos otros aspectos del paciente individual[56].

En segundo lugar, los datos de encuestas comunitarias han resaltado la importancia de evaluar los factores de riesgo de los trastornos mentales, la comorbilidad de los trastornos mentales y físicos, y la exploración de las deficiencias asociadas. Así, en el estudio EMSM, las adversidades infantiles se asociaron de forma inespecífica con una amplia gama de trastornos mentales y físicos, y las proporciones de riesgo atribuibles a la población sugieren que su erradicación conduciría a una reducción del 29,8% en la prevalencia de todos los trastornos en los distintos países[53]. Existe una comprensión cada vez mayor de cómo tales adversidades se arraigan biológicamente, y una evaluación cuidadosa de la exposición a factores estresantes pasados y presentes debería ser una parte fundamental de la evaluación e intervención clínica para personas con trastornos mentales y físicos[57,58]. Los hallazgos de comorbilidad pueden tener importantes implicaciones clínicas; por ejemplo, dado que los trastornos de ansiedad a menudo preceden al inicio de los trastornos del estado de ánimo y por consumo de sustancias, su diagnóstico y tratamiento precoces son particularmente importantes[59].

En tercer lugar, los datos de encuestas comunitarias sobre la utilidad del tratamiento de los trastornos mentales han enfatizado la importancia de la perseverancia en la búsqueda de tratamiento[60]. En el EMSM, en todas las encuestas y categorías diagnósticas, el 26,1% de las personas recibieron ayuda del primer profesional que consultaron, y la perseverancia con un segundo profesional tras un tratamiento inicial ineficaz elevó la probabilidad acumulada de recibir ayuda al 51,2%. Si los pacientes perseveraron con ocho profesionales, esta probabilidad acumulada aumentó al 90,6%. Sin embargo, solo el 22,8% de los pacientes habría perseverado con el tratamiento tras recibir repetidamente intervenciones ineficaces. Estas proporciones fueron similares en países de altos ingresos en comparación con países de ingresos bajos y medios. Incluso con buenas prácticas clínicas, es posible que no se identifiquen tratamientos eficaces para todos los pacientes tras una sola consulta. Recibir una atención útil a menudo requiere perseverancia en la búsqueda de ayuda, por lo que es fundamental que los profesionales clínicos enfaticen este punto a los pacientes al inicio del tratamiento; una lección con importantes implicaciones para la formación clínica.

En cuarto lugar, las encuestas comunitarias también han examinado la proporción de personas con trastornos mentales que reciben un tratamiento conforme a las guías clínicas[61]. Estos estudios evalúan la importancia de los factores a nivel del paciente (p. ej., necesidad percibida) y de los factores relacionados con los servicios (p. ej., recursos de tratamiento). En el EMSM, la proporción de personas con trastornos mentales a los 12 meses que recibieron un tratamiento eficaz fue del 6,9%. La baja necesidad percibida (46,5%), el bajo contacto con el tratamiento en función de la necesidad percibida (34,1%) y la baja eficacia del tratamiento, considerando un tratamiento mínimamente adecuado (47,0%) fueron las principales barreras[61]. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de aumentar la percepción de la necesidad, capacitar a los profesionales de atención primaria en el reconocimiento y tratamiento de los trastornos mentales, y mejorar la continuidad de la atención, especialmente desde un tratamiento mínimamente adecuado hasta uno eficaz.

Impulsando futuras investigaciones

Existen diversas oportunidades para impulsar los estudios comunitarios, las investigaciones GBD y la investigación basada en registros.

En primer lugar, necesitamos estudios híbridos que puedan aprovechar los datos tanto de encuestas comunitarias como de estudios basados en registros. Los métodos estadísticos pueden utilizarse para imputar datos faltantes al vincular encuestas pequeñas con registros más amplios, para crear conjuntos de datos "sintéticos"[62]. Por ejemplo, tanto las encuestas pequeñas como los registros poblacionales pueden estar disponibles de la misma población, pero a menudo presentan poca o ninguna superposición en sus muestras. Los avances recientes en ciencia de datos permiten la creación de "datos sintéticos" que imitan datos reales y preservan las relaciones entre variables[62].

Una limitación importante de las encuestas a gran escala es que requieren una cantidad considerable de tiempo y recursos financieros, lo que dificulta la recopilación de datos oportuna y rentable, especialmente en entornos con recursos limitados. Por ello, se han desarrollado métodos que permiten combinar los resultados de muestras probabilísticas (p. ej., muestras representativas de la comunidad) con muestras no probabilísticas (p. ej., paneles de consumidores más pequeños y seleccionados)[63,64]. Por ejemplo, podría ser factible aplicar estos métodos a una muestra probabilística poblacional de 2.500 personas y, posteriormente, administrar las mismas preguntas a una muestra paralela online no probabilística de 7.500 personas. Esto último se puede realizar en la mayoría de países de ingresos altos y medios-altos que cuentan con paneles de consumidores, a un costo mucho menor que el de una muestra probabilística de gran tamaño. Posteriormente, se pueden utilizar métodos estadísticos avanzados para combinar ambas muestras y minimizar el error total de la encuesta[63,64].

Finalmente, el fácil acceso a los teléfonos inteligentes e internet puede facilitar métodos más eficientes y fáciles de usar para realizar encuestas (a diferencia de las encuestas presenciales, que son más costosas). Los teléfonos inteligentes pueden utilizarse para realizar "encuestas relámpago" breves (p. ej., "¿cómo se siente actualmente?", con diversas opciones de respuesta mediante emojis) y para enriquecer los datos basados en registros (p. ej., las encuestas breves pueden explorar los determinantes sociales de la salud y las experiencias subjetivas transitorias). El registro pasivo de datos de comportamiento del sistema operativo y los sensores integrados permite recopilar información que no está sujeta a sesgos de deseabilidad social y de error de memoria propios de las encuestas, mientras que los datos de las encuestas pueden proporcionar información contextual sobre estos comportamientos[65,66]. Estas metodologías pueden facilitar un cambio positivo de las encuestas transversales a las longitudinales. Abordaremos el fenotipado digital con mayor profundidad en una sección posterior.

ESTUDIOS DE COHORTES Y BIOBANCOS

Calidad de los datos y rigor metodológico

Los estudios de cohortes se diferencian de otros diseños de estudio al intentar obtener información detallada de una muestra objetivo amplia mediante la recopilación longitudinal (repetida) de datos. Estudios de cohortes como el Estudio del Corazón de Framingham[20] y los estudios longitudinales de gemelos han contribuido

enormemente al conocimiento médico y psiquiátrico. Cohortes de nacimiento (p. ej., el Estudio Longitudinal de Padres e Hijos de Avon[67], la Cohorte Nacional de Nacimientos de Dinamarca[68], el Estudio de Salud Infantil de Drakenstein[69], el Estudio Multidisciplinar de Salud y Desarrollo de Dunedin[70], el Estudio Generación R[71], el Estudio del Cerebro Sano y el Desarrollo Infantil[72] y el Estudio de Cohorte de Madres e Hijos de Noruega[73]); cohortes de niños y jóvenes (p. ej., el Estudio de Desarrollo Cognitivo Cerebral Adolescente, ABCD[74]; la Cohorte Brasileña de Alto Riesgo[75] y la Cohorte de Neurodesarrollo de Filadelfia[76]); y cohortes de mediana edad y ancianos (p. ej., el Estudio de Incidencia y Encuesta de Salud Mental de los Países Bajos-2, NEMESIS-2[77]; y el Estudio de Depresión y Ansiedad de los Países Bajos, NESDA[78]) han permitido investigar la salud mental a lo largo de la vida.

En los últimos años, se ha fomentado un mayor acceso de los investigadores a estas bases de datos, y se han creado bases de datos de cohortes (p. ej., https://atlaslongitudinaldat.asets.ac.uk). Muchos estudios de cohortes han incorporado biobancos, lo que permite la integración de análisis genéticos, epigenéticos y de expresión génica del genoma completo, así como evaluaciones proteómicas y metabolómicas a gran escala, junto con fenotipado clínico detallado. Esto ofrece oportunidades para análisis multiómicos en combinación con datos ambientales y clínicos detallados. Además, varios estudios de cohortes con un fuerte enfoque en la salud mental han incorporado datos de neuroimagen repetidos, y algunos han recopilado fenotipado digital, como evaluaciones ecológicas momentáneas o dispositivos portátiles que registran emociones y comportamientos durante la vida diaria.

Una oportunidad que ofrecen los estudios de cohortes es la posibilidad de realizar análisis longitudinales. Esto permite un mejor examen de las trayectorias de desarrollo de los trastornos mentales, una mejor prueba de causalidad (distinguiendo el orden del determinante y el resultado), la replicación de hallazgos en diferentes fases y análisis que evalúan si ciertas variables (p. ej., biomarcadores, funcionamiento, contexto psicosocial) vuelven a niveles "normales" cuando las personas afectadas por trastornos mentales se recuperan.

Sin embargo, existen limitaciones importantes a considerar en relación con los estudios de cohortes y biobancos. En primer lugar, estos estudios pueden ser selectivos, ya que requieren una infraestructura de investigación con amplios recursos. Esto da lugar a cohortes relativamente "WEIRD" (occidentales, educadas, industrializadas, ricas y democráticas). La selectividad también se convierte en un problema con el tiempo, ya que la falta de respuesta y el abandono (como la pérdida de participantes) durante el seguimiento pueden ser mayores, por ejemplo, en personas con peor estado de salud mental[79]. En consecuencia, la generalización puede ser un problema que requiere especial atención al interpretar los resultados.

Además, la mayoría de las cohortes existentes se han establecido como estudios de población general, no específicamente enriquecidos con personas con trastornos mentales. Cuando son lo suficientemente grandes, estos estudios de cohortes proporcionan información adecuada sobre trastornos mentales comunes (p. ej., trastornos del estado de ánimo y por consumo de sustancias), pero tienen menos capacidad para proporcionar estimaciones significativas relacionadas con trastornos mentales de baja prevalencia (p. ej., trastornos psicóticos). Finalmente, existe el riesgo de que los datos de cohortes se utilicen para la extracción indiscriminada de datos, analizando repetidamente los datos de diferentes maneras hasta encontrar significación estadística. Por lo tanto, es recomendable trabajar con planes de análisis de datos prerregistrados y restringir el acceso a los datos para que se utilicen únicamente en dichos análisis. Esto resulta útil tanto para planes de investigación analítica basados en datos como para aquellos basados en modelos. Los análisis de datos prediseñados y armonizados entre diferentes cohortes son cada vez más factibles gracias a las técnicas coordinadas de análisis de datos en múltiples centros.

Mecanismos subyacentes a los trastornos mentales

En primer lugar, las cohortes de nacimiento han aportado información novedosa sobre el impacto de la exposición al estrés prenatal y postnatal en el desarrollo cognitivo y mental temprano de la infancia[80,81]. Las alteraciones epigenéticas y los cambios en la expresión génica podrían subyacer a las consecuencias infantiles de la exposición al estrés prenatal, pero esto aún no se ha confirmado sistemáticamente en todas las cohortes de nacimiento[82]. Sin embargo, la vulnerabilidad genética a diferentes trastornos mentales se ha vinculado consistentemente con las trayectorias de desarrollo de los síntomas depresivos en la adolescencia[83].

En segundo lugar, se están utilizando cohortes a gran escala con biobancos para examinar biomarcadores (epi)genéticos, metabólicos o proteómicos subyacentes vinculados a los trastornos mentales. Estos estudios han aportado información novedosa sobre la fisiopatología de muchos trastornos mentales, e ilustran que no son solo "trastornos cerebrales", sino que involucran a todo el organismo. Los hallazgos consistentes muestran, por ejemplo, que los biomarcadores relacionados con la resistencia a la insulina, la disfunción mitocondrial, disfunción del sistema inmunitario, envejecimiento biológico, síndrome metabólico y, en algunos casos, la enfermedad cardiovascular, aumentan en individuos con diversos trastornos mentales[84,85]. Además, estas cohortes han arrojado luz sobre el impacto de los factores de riesgo y resiliencia (p. ej., exposición a eventos traumáticos, entorno social de apoyo) en el desarrollo de diversos trastornos mentales a lo largo de la vida[86].

En tercer lugar, la investigación de cohortes ha permitido trascender las limitaciones de la actual nosología psiquiátrica. Los trastornos mentales son afecciones heterogéneas, en las que las dimensiones clínicas (p. ej., anhedonia, activación de la ansiedad) se superponen entre los trastornos. Muchos estudios de cohortes implican un fenotipado detallado que permite a los investigadores ir más allá de los estados diagnósticos y examinar las dimensiones sintomáticas subyacentes relevantes. En la cohorte NESDA, por ejemplo, se encontró que el 25-30% de las personas con depresión presentan signos de disfunción inmunometabólica (es decir, inflamación, dislipidemia), que son más prominentes en quienes obtienen puntuaciones altas en síntomas atípicos relacionados con la energía y anhedonia[87].

Los estudios de cohortes a gran escala pueden representar un paso preliminar hacia una comprensión integral de los mecanismos subyacentes. Las muestras bien fenotipadas y con suficiente potencia estadística constituyen un punto de partida para estudios a menor escala que pueden proporcionar hallazgos mecanísticos más precisos. Los resultados epigenéticos y otros resultados genómicos de los estudios de cohortes pueden señalar una variante genética particular que aún no se comprende bien, y pueden requerirse diversas investigaciones experimentales posteriores. De igual modo, para avanzar en el concepto de depresión relacionada con el sistema inmunitario, se necesitan estudios más detallados de la disfunción inmunometabólica, incluyendo una evaluación de si dicha disfunción responde, y de qué manera, a intervenciones que se dirigen directamente a los mecanismos subyacentes relevantes.

Relevancia clínica e implicaciones para la formación

En primer lugar, los estudios de cohortes con un gran número de pacientes son fundamentales para proporcionar información sobre la evolución a largo plazo de los trastornos mentales y sus consecuencias funcionales, sociales y somáticas. Este trabajo ha puesto de relieve que los cuadros clínicos son dinámicos, no estáticos[88], lo que sugiere que los programas de seguimiento y manejo de la enfermedad con una perspectiva a largo plazo deben considerarse en la práctica clínica.

En segundo lugar, la delimitación de dimensiones sintomáticas más homogéneas mediante la investigación de cohortes tiene una clara relevancia clínica. Las observaciones de que ciertos perfiles sintomáticos, como la anhedonia o los síntomas atípicos de depresión relacionados con la energía, tienen una fisiopatología inmunometabólica subyacente específica, se están investigando actualmente con estudios de intervención (p. ej., intervenciones antiinflamatorias o de estilo de vida) dirigidos específicamente a submuestras de un grupo de pacientes con un diagnóstico específico[89]. Mientras tanto, los clínicos deben ser conscientes del valor potencial del seguimiento de los índices inflamatorios y metabólicos en personas con trastornos mentales.

En tercer lugar, los estudios de cohortes del genoma y el exposoma han demostrado que los mecanismos subyacentes al desarrollo de los trastornos mentales son heterogéneos[90,91]. Las afecciones complejas y dinámicas, como los trastornos mentales, rara vez se deben a una sola causa, y los estudiantes deben recibir formación para aprender y aplicar modelos explicativos pluralistas en la práctica clínica. Esto puede implicar aprender a utilizar marcos teóricos como el modelo ecológico de Bronfenbrenner[92], el modelo biopsicosocial de Engel[93], y el modelo perspectivista de McHugh y Slavney[94]. Es importante formar a los futuros clínicos e investigadores sobre cómo incorporar variables biológicas y ambientales en sus evaluaciones, con el objetivo de emplear tratamientos más específicos en la práctica clínica[19,56]. Al mismo tiempo, debe tenerse en cuenta que pocos marcadores biológicos han demostrado una utilidad consistente y replicable en la práctica psiquiátrica clínica rutinaria[95].

La utilidad clínica de los estudios de cohortes puede incrementarse cuando el tamaño de la muestra es grande, el fenotipado es exhaustivo y los datos son más accesibles para la comunidad investigadora. Sin embargo, incluso con muestras muy grandes, los estudios de cohortes pueden no permitir el análisis de trastornos mentales de baja prevalencia. Si bien el fenotipado exhaustivo en cohortes puede brindarnos valiosas lecciones, en entornos clínicos existen limitaciones prácticas en el uso e interpretación de las medidas de evaluación. Además, aunque los resultados observacionales de los estudios de cohortes pueden ser informativos, persiste la incertidumbre en torno a la inferencia causal. La utilidad clínica de los hallazgos generalmente requiere una evaluación adicional mediante estudios de intervención experimental que prueben directamente si la intervención en mecanismos específicos resulta en una mejor salud mental.

Impulsando futuras investigaciones

La uniformidad en la recopilación de datos entre diferentes estudios de cohortes, incluso cuando las cohortes involucran distintas poblaciones de pacientes, estimulará la investigación transversal a los trastornos. Los consorcios genéticos y de neuroimagen han fomentado la armonización de conceptos entre estudios de investigación. Sin embargo, esto suele ocurrir de forma retrospectiva y se limita principalmente a conceptos básicos (como la presencia o ausencia de enfermedad). Necesitamos más cohortes armonizadas (de forma prospectiva) con evaluaciones estandarizadas de las dimensiones clave de los trastornos mentales: una colaboración entre cohortes (el llamado "club de cohortes"). Estos estudios estimularán futuras investigaciones neurobiológicas y psicosociales sobre dimensiones relevantes de los síntomas mentales (transversales) que trascienden los límites diagnósticos actuales[96].

Las cohortes con biobancos permiten realizar análisis multiómicos. Los biobancos de estudios de cohortes aún no se han investigado completamente, por lo que existen oportunidades relativamente rentables para realizar estudios ómicos (longitudinales) con big data. Además, los estudios de cohortes en curso podrían ser ideales para aprovechar aún más las herramientas de evaluación ambulatoria, como las evaluaciones ecológicas momentáneas y los dispositivos portátiles, con el fin de comprender mejor los cambios en las emociones y los comportamientos cotidianos, lo que podría allanar el camino para el desarrollo de intervenciones adaptativas "justo a tiempo"[97].

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de las cohortes existentes se han establecido como cohortes de población general, no específicamente enriquecidas con personas con trastornos mentales. Los estudios de cohortes diseñados para incluir selectivamente poblaciones de alto riesgo (como cohortes entre descendientes de pacientes psiquiátricos) o poblaciones de pacientes son mucho menos frecuentes[75]. Sin embargo, estas cohortes enriquecidas son necesarias para examinar la etiología, evolución y consecuencias de los trastornos mentales menos comunes, y en general, para recopilar información fenotípica más detallada sobre los trastornos mentales.

Los estudios de cohortes y biobancos son costosos de establecer y realizar, debido a las evaluaciones detalladas y los esfuerzos necesarios para mantener un trabajo de campo longitudinal adecuado y la gestión de datos durante años o incluso décadas. Prevenir el abandono selectivo requiere diversas estrategias para mantener el seguimiento de la información de los participantes. Estas estrategias pueden incluir ofrecer evaluaciones a domicilio u online, o vincular las cohortes a registros de datos de salud para complementar la información sobre los resultados de salud. Esto es costoso, lo que explica por qué la mayoría de los estudios de cohortes y biobancos realizados hasta la fecha se han llevado a cabo en países de altos ingresos. Sin embargo, esto significa que el conocimiento obtenido de dichos estudios puede no ser generalizable a otras culturas y países. Se necesitan futuras inversiones en infraestructuras de cohortes en países de ingresos bajos y medios, con poblaciones diversas[98].

HISTORIAS CLÍNICAS ELECTRÓNICAS

Calidad de los datos y rigor metodológico

Los datos de las historias clínicas electrónicas (HCE), que ahora constituyen la base de los sistemas y registros nacionales de salud, así como de organizaciones de menor escala, presentan varias ventajas importantes sobre otras fuentes de datos. Están fácilmente disponibles para muestras muy grandes de pacientes durante periodos muy prolongados –como Clinical Practice Research Datalink[99], Clinical Record Interactive Search[100], Epic[101] y The Health Improvement Network (THIN)[102]. Además, suelen incluir datos objetivos sobre pruebas y procedimientos, así como notas clínicas abiertas que pueden analizarse mediante métodos de procesamiento del

lenguaje natural para inferir información no incluida en los campos de datos estructurados. En algunos países, los datos de las HCE también pueden vincularse a bases de datos de geocodificación de áreas pequeñas para comprender mejor la variación espacio-temporal, así como para aumentar la información sobre los determinantes sociales de la salud[103]. Finalmente, en los casos en que los investigadores se coordinan con los equipos clínicos que recopilan y utilizan datos de HCE, a veces es posible complementar estos datos con autoinformes de los pacientes, sistemas de monitorización digital pasiva y otras fuentes de datos que pueden enriquecer considerablemente la información disponible en las bases de datos de HCE.

La atención basada en mediciones, es decir, el seguimiento sistemático de las puntuaciones de las escalas de autoinforme de los pacientes para monitorizar las mejoras y detectar los fracasos del tratamiento, se utiliza cada vez más junto con los datos de HCE en entornos de atención de la salud mental[104]. Se ha demostrado que las intervenciones "justo a tiempo" que utilizan esta información de seguimiento reducen el deterioro del paciente y el abandono del tratamiento, y mejoran los resultados[105]. Este tipo de información es tan valiosa que algunos grandes sistemas de salud ahora exigen la inclusión de los autoinformes de los pacientes en las bases de datos de HCE, como en los exámenes físicos anuales para detectar la depresión[106]. La integración de datos de las HCE con autoinformes de pacientes obtenidos durante las consultas en que se sospecha riesgo de suicidio, ha demostrado, por ejemplo, mejorar la predicción de conductas suicidas posteriores[107].

Los datos de HCE presentan las mismas limitaciones que otros datos observacionales (es decir, no experimentales), ya que la capacidad de realizar inferencias causales se ve restringida por el hecho de que las intervenciones clínicas y otros predictores de los resultados de los pacientes no se distribuyen aleatoriamente. Además, los datos de HCE tienen una validez externa más limitada que los datos de encuestas comunitarias, debido a sesgos de selección en el tratamiento. Por ejemplo, estudios de verificación de registros muestran que muchas personas que cumplen los criterios para trastornos mentales en encuestas comunitarias no tienen diagnósticos de estos trastornos en sus historias clínicas[108]. Finalmente, la información en los datos de HCE es más limitada que en las encuestas comunitarias, porque los datos de HCE se recopilan con fines distintos a la investigación y no incluyen muchas variables que los investigadores desearían tener disponibles para el análisis.

Otra limitación de los datos de HCE es que, aunque la clasificación CIE se utiliza para codificar diagnósticos en todo el mundo, existe una gran variabilidad en su aplicación entre los distintos sistemas de salud, lo que dificulta la recopilación de datos y la transferencia de modelos desarrollados en un sistema a otros. Esto se debe, en parte, a que muchos sistemas continúan usando la antigua CIE-10, y en algunos casos incluso la CIE-9. Más importante aún, los sistemas utilizados para codificar medicamentos y procedimientos son mucho menos estandarizado que el sistema CIE para clasificar diagnósticos. Además, las prácticas de codificación en todos estos sistemas son bastante variables[109].

Se han creado numerosos marcos, conocidos como modelos de datos comunes (MDC), para abordar el problema de la incompatibilidad de los datos de las HCE en todos los sistemas de salud y facilitar los esfuerzos para realizar análisis comparativos entre sistemas[110-113]. Sin embargo, la existencia de múltiples MDC simplemente eleva el problema a un nuevo nivel de abstracción, requiriendo el desarrollo de estrategias de armonización para permitir la comparación de datos entre diferentes MDC[114]. También es posible trabajar exclusivamente con elementos de datos codificados de forma comparable entre los MDL para desarrollar modelos para su uso en diferentes sistemas de salud[115], pero este enfoque requiere necesariamente la exclusión de algunos datos potencialmente relevantes que podrían incluirse si los sistemas de datos estuvieran plenamente armonizados.

Otra complicación notable en el desarrollo de modelos de HCE diseñados para ser utilizados en múltiples sistemas de salud es que las normas de protección de la privacidad a menudo imposibilitan el intercambio directo de datos a nivel de paciente. Una forma de abordar este problema es mediante el denominado aprendizaje federado, un enfoque de integración indirecta de datos en el que cada sistema de salud conserva sus propios datos localmente, desarrolla una versión local de un modelo de interés con sus propios datos, comparte los resultados resumidos (p. ej., coeficientes del modelo, errores estándar, tablas, ponderaciones) de forma centralizada y, posteriormente, utiliza métodos de metaanálisis para combinar los resultados, a menudo mediante la iteración entre los resultados locales y consolidados para mejorar la precisión y validez externa del modelo[116].

Un último aspecto importante en el uso de HCE en distintos sistemas es que, incluso con los mejores esfuerzos para armonizar e integrar los datos, la variación en los estilos de documentación locales puede frustrar los esfuerzos por combinar datos sin un ajuste local sustancial. Un buen ejemplo de ello es que el diagnóstico de trastorno de adaptación es mucho más frecuente en el sistema de salud militar de EEUU que en el sistema civil, por razones que parecen estar influenciadas principalmente por consideraciones administrativas más que clínicas[117]. Los aspectos regulatorios y financieros suelen influir en las diferencias sistemáticas. de este tipo. Una forma de abordar este problema es desarrollar algoritmos de fenotipado que armonicen los datos en distintos entornos a través de la validación multinivel[118]. Aunque esto puede ser un trabajo muy laborioso, se han logrado avances recientes en el desarrollo de métodos para el descubrimiento eficiente de subconjuntos de datos de HCE que presentan asociaciones invariables entre sistemas[119], lo que permite realizar análisis intersistemas basados en principios[115].

Mecanismos subyacentes a los trastornos mentales

Los datos de las HCE se han utilizado para estudiar la historia natural de los trastornos mentales tratados, incluyendo patrones y predictores de la edad de inicio[120], la evolución[121], las comorbilidades con trastornos físicos primarios temporales[122] y las comorbilidades entre trastornos mentales tempranos (p. ej., depresión mayor) y tardíos (p. ej., trastorno bipolar, esquizofrenia)[123]. Otros estudios con HCE han demostrado que es posible predecir la aparición de trastornos mentales utilizando información sobre diagnósticos previos, medicamentos y características extraídas de las notas clínicas mediante métodos de procesamiento del lenguaje natural[124]. Los estudios para determinar qué predictores prodrómicos son los más importantes y con qué rapidez surgen estos predictores antes de la aparición del trastorno pueden arrojar luz sobre los mecanismos subyacentes y proporcionar objetivos útiles para las intervenciones tempranas.

Las HCE también pueden ser útiles para estudiar los determinantes sociales de los trastornos mentales. Por ejemplo, al conceptualizar las variaciones espacio-temporales en la prevalencia como indicadores indirectos de estimaciones de la prevalencia real, los datos de las HCE pueden utilizarse para estudiar el impacto de las políticas gubernamentales, como los efectos de la legalización estatal del cannabis en la aparición del trastorno por consumo de

cannabis tratado[125], y de las leyes estatales de divorcio sin culpa en las tendencias de la violencia familiar y el suicidio femenino[126].

Los investigadores de servicios de salud pueden utilizar los datos de las HCE para examinar cómo las características de los proveedores y del sistema se asocian con las prácticas clínicas y, por lo tanto, influyen en los resultados. Numerosos estudios, por ejemplo, analizaron la variación entre sistemas en la adopción de la telemedicina para el tratamiento de trastornos mentales durante la pandemia de COVID-19[127]. Estos estudios, a su vez, pueden permitir una mejor prestación de servicios. Por ejemplo, un estudio reciente que utilizó datos de HCE examinó la variación en la implementación de la atención escalonada entre pacientes que recibían psicoterapia en el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, con el fin de identificar cambios estructurales que mejorarían el funcionamiento del sistema[128].

Relevancia clínica e implicaciones para la formación

Los análisis de HCE, a menudo combinados con información de pruebas, autoinformes de pacientes, notas clínicas y datos geoespaciales de áreas pequeñas, también se utilizan cada vez más para desarrollar puntuaciones de riesgo basadas en IA, como por ejemplo, predecir la probabilidad de que los pacientes con esquizofrenia cumplan con la medicación[129] o que los pacientes con depresión resistente al tratamiento respondan a la esketamina[130]. En algunos casos, estos estudios simplemente utilizan análisis retrospectivos de datos de HCE para inferir los efectos de la intervención[131]. En otros casos, se utiliza un enfoque formal de emulación de ensayos para aproximar las estimaciones obtenidas con ensayos de efectividad comparativa (p. ej., en lugar de asignar aleatoriamente a los individuos a dos intervenciones para ver cuál es mejor, se comparan datos observacionales de quienes recibieron estos dos tratamientos, utilizando métodos estadísticos para reducir el sesgo)[132].

El hecho de que la extracción de datos de las notas clínicas haya sido fundamental para el éxito de los estudios de HCE diseñados para predecir la aparición de trastornos subraya la importancia de ir más allá de los análisis retrospectivos de la información, ampliando las evaluaciones clínicas mediante el uso de características estructuradas, además de los códigos estándar de las HCE. Un modelo para este tipo de expansión se encuentra en el trabajo de investigadores australianos que han desarrollado un marco de estadificación clínica transdiagnóstica para jóvenes que buscan tratamiento para problemas emocionales[133]. Este marco se desarrolló utilizando grandes registros de jóvenes que buscaban tratamiento para dichos problemas. Posteriormente, se realizó un seguimiento de estos individuos a lo largo del tiempo a través de los sistemas de salud, utilizando datos estructurados que incluían las HCE estándar, pero iban más allá, lo que permitió una caracterización detallada de los perfiles y trayectorias de síntomas tempranos no específicos.

Al realizar este tipo de trabajo, en el que el uso de la IA para analizar notas clínicas cobra cada vez más importancia, es necesario reconocer que las características de las notas clínicas consideradas críticas son, en efecto, indicadores de dos tipos de fallos: primero, la incapacidad de los médicos para utilizar los códigos Z existentes para registrar información sobre los determinantes sociales de la salud que suelen encontrarse en notas abiertas; y, segundo, la incapacidad de los sistemas de diagnóstico actuales para registrar los síntomas inespecíficos, que cada vez se consideran más importantes para la intervención temprana. Las soluciones a estos problemas incluyen mayor formación y un control de calidad más riguroso de la codificación clínica, junto con la ampliación de los sistemas de codificación para registrar información detallada, considerada importante para la toma de decisiones clínicas.

Impulsando futuras investigaciones

Las simulaciones de ensayos clínicos podrían esclarecer las discrepancias entre los estudios observacionales previos y los ECA[134]. Esto se logra imponiendo restricciones a los datos de la HCE observacional para simular el ensayo (p. ej., los mismos criterios de inclusión y exclusión, la comparación de los mismos tratamientos, el seguimiento durante los mismos periodos de tiempo y las mismas medidas de resultado)[135]. Esto puede requerir el uso de procesamiento del lenguaje natural de las notas clínicas si no se utiliza la atención basada en mediciones en el sistema de salud[136].

También es posible simular un ECA que nunca se haya realizado sobre los efectos comparativos del tratamiento de dos o más intervenciones alternativas[137]. Este enfoque puede ser especialmente efectivo al evaluar la eficacia comparativa de las intervenciones para resultados poco frecuentes, como el suicidio, en los que un ECA con suficiente potencia estadística sería inviable[138]. Sin embargo, los resultados obtenidos con estos métodos deben interpretarse con cierta cautela[139,140].

Cuando se combinan métodos de emulación de ensayos con métodos basados en IA para predecir la respuesta diferencial a las intervenciones entre pacientes, a veces es posible utilizar datos de HCE para desarrollar reglas de tratamiento provisionales de precisión que luego pueden probarse y perfeccionarse en ensayos pragmáticos. Por ejemplo, un informe reciente utilizó métodos de emulación de ensayos para desarrollar una regla de tratamiento provisional de precisión que ayuda a decidir qué pacientes con riesgo de suicidio que acuden a urgencias tendrían mejores resultados si fueran hospitalizados en lugar de ser tratados de forma ambulatoria[138]. Gracias a la solidez de estos resultados, actualmente se está llevando a cabo un ensayo pragmático para evaluar la precisión de la regla de tratamiento.

El valor de los datos de las HCE para la investigación epidemiológica clínica aumentará a medida que se amplíen los sistemas de registros médicos, la atención basada en mediciones se convierta en una práctica clínica más habitual y las herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas basadas en IA estén cada vez más disponibles[141,142]. Los datos de las HCE provienen principalmente de países de altos ingresos, pero podemos esperar una mayor penetración de este trabajo en entornos con menos recursos[143]. Se están realizando avances en bioinformática y métodos de análisis estadístico a un ritmo acelerado para aprovechar estas enormes bases de datos multifacéticas, de manera que probablemente se logren avances en la comprensión de los mecanismos y se mejore la práctica clínica.

FENOTIPADO DIGITAL

Calidad de los datos y rigor metodológico

El fenotipado digital, definido como la cuantificación momento a momento de los fenotipos humanos individuales *in situ* utilizando datos de dispositivos digitales personales, ha experimentado un aumento respecto a su interés y alcance en la última década[144-147]. Dado que la mayor parte de la población mundial posee un teléfono inteligente, y estos dispositivos pueden capturar datos de sensores

que informan sobre comportamientos como pasos, sueño, interacción social, cognición y recaídas, parece posible redefinir los trastornos mentales basándose en datos dinámicos, personalizados y en tiempo real.

La viabilidad del fenotipado digital es un primer paso hacia el desarrollo del rigor necesario para obtener datos clínicamente relevantes. Las métricas de calidad de los datos rara vez se comparten en los artículos sobre fenotipado digital, pero suelen ser bajas. En concreto, suele haber un alto grado de datos faltantes, lo que puede estar relacionado con la falta de interacción del usuario con la aplicación. Las investigaciones sugieren que, si un usuario no abre ni interactúa con una aplicación de fenotipado digital, el sistema operativo del teléfono puede, eventualmente, asignar menos recursos a dicha aplicación, reduciendo aún más la recopilación de datos[148]. Si bien es posible obtener datos de alta calidad, se requieren estudios que empleen controles y procedimientos rigurosos de calidad de datos, similares a los adoptados en campos como la electroencefalografía (EEG) o la neuroimagen.

Los procesamientos de datos opacos o inconsistentes agravan estos problemas de calidad de datos. Pocos estudios utilizan los mismos métodos para la imputación, la limpieza de datos o la transformación de datos brutos de sensores en características conductuales, como el sueño o el tiempo en casa. Una revisión de 2025 de 112 estudios sobre fenotipado digital en trastornos mentales reveló un alto grado de heterogeneidad, lo que generó resultados y conclusiones contradictorios en la literatura sobre las correlaciones clínicas de los datos de fenotipado digital[144]. Si bien existen algunas herramientas de código abierto y métodos compartidos, pocos se utilizan ampliamente, y muchos estudios aún dependen de flujos de trabajo de procesamiento personalizados y no publicados. Reconociendo estos desafíos, a finales de 2024, los Institutos Nacionales de Salud de EEUU emitieron un anuncio de financiación específica para fomentar el desarrollo de estándares de datos para el fenotipado digital, y ya se han propuesto muchas soluciones[149].

Mecanismos subyacentes a los trastornos mentales

La capacidad de registrar síntomas y comportamientos de forma frecuente y pasiva ha ayudado a resaltar la importante heterogeneidad inherente a los trastornos mentales. El fenotipado digital permite el seguimiento continuo de la movilidad, la sociabilidad, el sueño, el uso del teléfono y el rendimiento cognitivo, ofreciendo una perspectiva dinámica que permite comprender las afecciones psiquiátricas más allá de los criterios diagnósticos estáticos. Por ejemplo, la entropía derivada de los datos del sistema de posicionamiento global (GPS) se ha relacionado con la variabilidad del estado de ánimo, y los cambios en el horario en casa o la estabilidad del sueño se han asociado con la intensificación de los síntomas en la depresión, el trastorno bipolar y la psicosis[145].

Esta medición pasiva y multimodal ofrece nuevas oportunidades para descubrir mecanismos de psicopatología que dependen del contexto y evolucionan con el tiempo. Estudios previos han demostrado que características como la disminución de la movilidad o las rutinas irregulares suelen preceder a las recaídas clínicas, lo que sugiere que los marcadores digitales pueden reflejar alteraciones tempranas en la regulación del comportamiento o los ritmos circadianos[150]. De manera similar, los cambios en los patrones de comunicación social (p. ej., menos llamadas o mensajes de texto) se han asociado con la aparición o el empeoramiento de los síntomas negativos en la esquizofrenia[151].

Es importante destacar que el fenotipado digital también permite a los investigadores examinar la interacción entre los individuos y sus entornos. Estudios que exploran la exposición a espacios verdes, el tiempo que se pasa en casa y los patrones de movilidad han comenzado a indagar cómo el contexto –físico y social– puede influir o moderar los síntomas de salud mental[152]. Estos hallazgos plantean la posibilidad de modelos mecanicistas que incorporen no solo la dinámica interna de los síntomas, sino también factores ecológicos.

Finalmente, el fenotipado digital puede contribuir a una reconceptualización de los trastornos mentales como sistemas dinámicos con bucles de retroalimentación[153]. Por ejemplo, las anomalías tempranas en los datos de comportamiento pueden reflejar y exacerbar la desregulación emocional, creando ciclos de refuerzo que pueden mapearse a lo largo del tiempo. Esta perspectiva abre la puerta a modelos de trastorno más precisos y sensibles al tiempo. Sin embargo, la investigación que utiliza estos bucles de retroalimentación ha resultado decepcionante hasta la fecha, en parte por el alto grado de heterogeneidad en las señales de fenotipado digital y por el desafío de vincular esas señales oportunamente con las intervenciones adecuadas[154].

Relevancia clínica e implicaciones para la formación

La relevancia clínica del fenotipado digital radica en su capacidad para apoyar dos etapas principales de la atención de la salud mental: la detección temprana y el seguimiento longitudinal. En ambos casos, la integración de datos pasivos de teléfonos inteligentes o dispositivos portátiles ofrece a los clínicos nuevas oportunidades para personalizar la atención, mejorar la participación y, potencialmente, mejorar los resultados. Sin embargo, para que este potencial se materialice en la práctica clínica habitual, debe ir acompañado de la formación, la infraestructura y la consideración ética adecuadas.

El fenotipado digital permite monitorizar los cambios conductuales y fisiológicos que preceden a la escalada de los síntomas clínicos. Diversos estudios han demostrado la capacidad de los datos de los sensores para predecir el empeoramiento de las puntuaciones de ansiedad o depresión, o para identificar los primeros signos de recaída psicótica, a menudo días o semanas antes de que estos cambios se manifiesten clínicamente[146]. Esto ha abierto la puerta a modelos proactivos de intervención "justo a tiempo"[97]. Además, los enfoques de atención híbrida –que combinan la terapia tradicional con la recopilación de datos y la retroalimentación mediante aplicaciones– han mejorado los resultados en pacientes con depresión y ansiedad[155].

Las consideraciones éticas también deben integrarse en los flujos de trabajo clínicos. La transparencia de los datos, la autonomía del paciente y la equidad algorítmica son fundamentales para mantener la confianza[156]. Los paneles interactivos y las visualizaciones que se pueden compartir con los pacientes no solo facilitan la interpretación, sino que también pueden mejorar la participación y la comprensión mutua.

Para mantener y ampliar estos modelos, es esencial la formación clínica. Actualmente, la mayoría de los profesionales de salud mental reciben una formación limitada en herramientas digitales y prácticamente ninguna en la interpretación de biomarcadores conductuales derivados de teléfonos inteligentes o dispositivos portátiles. Se necesita un nuevo plan de estudios sobre salud mental digital, que incluya módulos sobre interpretación de datos de sensores, uso ético de datos e integración de visualizaciones en la atención clínica[157]. De forma similar a como la interpretación

de neuroimágenes se convirtió en una competencia fundamental en algunas subespecialidades psiquiátricas, la comprensión de los datos conductuales digitales podría convertirse en un estándar cada vez mayor.

En última instancia, aprovechar todo el potencial del fenotipado digital en la atención clínica depende de la inversión en la formación de los clínicos, la infraestructura para la integración ética y la investigación continua para validar biomarcadores procesables.

Impulsando futuras investigaciones

La próxima década del fenotipado digital dependerá de la solución de los persistentes desafíos de la calidad, interoperabilidad y estandarización de los datos. Si bien los teléfonos inteligentes y los dispositivos portátiles seguirán generando un volumen cada vez mayor de datos conductuales y fisiológicos, la investigación actual se ve limitada por la inconsistencia en los métodos de extracción de características, la presentación incompleta de metadatos y la variabilidad en la calidad de los datos entre dispositivos. El trabajo futuro debe centrarse en la creación de estándares abiertos y compartidos que permitan la comparabilidad y reproducibilidad entre estudios y dispositivos, manteniendo la flexibilidad necesaria para adaptarse a la rápida innovación tecnológica. Las plataformas de gestión de datos de fenotipado digital de acceso abierto, como mindLAMP (Learn, Assess, Manage, and Prevent) (Aprender, Evaluar, Gestionar y Prevenir), facilitan la colaboración en este ámbito[158]. Es probable que el tamaño de las muestras deba rondar los 1.000 participantes cuando se utilicen métodos de aprendizaje automático[159].

Más allá de mejorar la calidad de los datos, la utilidad clínica del fenotipado digital dependerá de la integración de flujos de datos multimodales en la atención médica en la práctica clínica. Investigaciones recientes de Apple confirman que los datos de fenotipado digital ya se pueden utilizar para mejorar las predicciones de salud de los modelos de IA[160]. Los estudios futuros no solo deberían validar los marcadores predictivos para la detección temprana y la recaída, sino también determinar cómo estos marcadores pueden contribuir a intervenciones personalizadas que sean escalables y rentables.

Los modelos híbridos de atención, donde los datos de sensores respaldan la toma de decisiones clínicas junto con las evaluaciones tradicionales, son prometedores, pero requieren un nuevo enfoque en la capacitación de los equipos clínicos para utilizar estos datos. Será esencial desarrollar e implementar planes de estudio que enseñen a los clínicos cómo interpretar estos biomarcadores digitales, comunicar los hallazgos a los pacientes e integrar estas herramientas de forma ética en la práctica. Sin la preparación del personal y, probablemente, la expansión de nuevos roles de apoyo, como el de los navegadores digitales, para ofrecer mayor capacitación digital y participación a los pacientes[161], el potencial del fenotipado digital podría seguir limitado a entornos de investigación.

Finalmente, la próxima frontera reside en la reconceptualización de los trastornos mentales utilizando los datos continuos y dinámicos que ofrece el fenotipado digital. En lugar de basarse únicamente en categorías diagnósticas estáticas, los marcos futuros podrían enfatizar los fenotipos basados en datos que reflejen la variación individual a lo largo del tiempo y el contexto. Los conjuntos de datos estandarizados e interoperables que registran el habla, la movilidad, el sueño, la sociabilidad y los factores ecológicos podrían fundamentar nuevas nosologías y vías de tratamiento personalizadas, impulsando avances en el descubrimiento de fármacos, la prevención temprana y la atención adaptativa. Sin embargo, para hacer realidad esta visión se requiere una colaboración continua entre investigadores, fabricantes de dispositivos, organismos reguladores y grupos de defensa de los pacientes. Estas colaboraciones son posibles, y estudios en curso, como el programa Accelerating Medicines Partnership Schizophrenia (AMP SCZ) (Asociación para la Aceleración de Medicamentos contra la Esquizofrenia), ofrecen ejemplos en los que se recopilan datos de fenotipado digital junto con marcadores biológicos, cognitivos y sintomáticos clásicos de enfermedades mentales[162].

IMAGENOLOGÍA CEREBRAL

Calidad de los datos y rigor metodológico

Existen varios conjuntos de datos de imagenología cerebral de gran tamaño disponibles para los investigadores (p. ej., 1.000 Connectome, ABCD, UK Biobank)[163]. Uno de los proyectos pioneros en el análisis de big data dentro de la comunidad de neuroimagen es el consorcio ENIGMA (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis) (Mejora de la Genética en Neuroimagenología mediante Metaanálisis)[3]. Fundado para realizar análisis secundarios de datos de neuroimagen, el objetivo inicial del consorcio fue reunir una muestra suficientemente grande, combinando datos extraídos de múltiples centros, para investigar las asociaciones entre cerebro y genes. Con este fin, el proyecto ha tenido un éxito notable, habiendo identificado, por ejemplo, correlatos genéticos del grosor cortical en 51.665 participantes[164] y de los volúmenes subcorticales en 74.898 participantes[165].

Actualmente, ENIGMA cuenta con la participación de más de 2.000 científicos de más de 45 países y ha generado más de 50 subgrupos centrados en una amplia gama de afecciones psiquiátricas y neurológicas, así como en cuestiones metodológicas y analíticas. Ha desarrollado protocolos estandarizados para el análisis de datos genéticos y de neuroimagen, facilitando análisis armonizados en diversos conjuntos de datos y abordando los desafíos de reproducibilidad en neurociencia mediante la promoción de la investigación colaborativa a gran escala. Los flujos de trabajo ahora se extienden más allá de los análisis volumétricos para incluir imágenes cerebrales de difusión y funcionales, con avances recientes en EEG, magnetoencefalografía y espectroscopia de resonancia magnética.

ENIGMA ha apuntado a muestras grandes desde su creación. Estas muestras son especialmente valiosas para las estrategias analíticas que priorizan establecer la robustez (replicabilidad) de los hallazgos. Esto incluye comparaciones por mitades, remuestreo (bootstrapping) y diversos esquemas de validación cruzada que dividen los datos en subconjuntos para entrenamiento y prueba del modelo. Las muestras grandes son especialmente importantes para los enfoques de aprendizaje automático, que tienden a ser multivariados y basados en datos, y deben evaluarse por su potencial de sobreajuste. La estrategia metaanalítica adoptada por ENIGMA es valiosa para evitar efectos espurios que pueden observarse en estudios individuales[166].

Aunque el gran tamaño de las muestras es una clara fortaleza del modelo ENIGMA, la agrupación de datos conlleva algunas limitaciones importantes. Cada estudio es único y, aunque se han logrado avances sustanciales en la armonización de los datos cerebrales adquiridos con múltiples escáneres, otros elementos del fenotipado clínico y cognitivo pueden ser muy variables. Los estudios varían considerablemente en sus criterios de inclusión y exclusión, en lo que miden y en lo que informan. La variación entre estudios

en cuanto a comorbilidades psiquiátricas, instrumentos de evaluación, intervenciones empleadas y variables sociodemográficas no medidas puede reducir el tamaño del efecto combinado y limitar el alcance de los análisis combinados de fenotipos más profundos.

Otra preocupación es una variante del problema del sesgo de publicación. Los análisis secundarios pueden realizarse con conjuntos de datos de estudios publicados, lo que subrepresenta los resultados nulos de estudios no publicados. Sin embargo, ENIGMA también incluye datos de muchos estudios que son difíciles de publicar principalmente debido a su tamaño de muestra limitado. Una salvaguarda importante es que los análisis combinados revelen resultados inconsistentes específicos de cada estudio si la literatura publicada contiene numerosos falsos positivos.

Mecanismos subyacentes a los trastornos mentales

Estudios de neuroimagen a gran escala sobre diversos trastornos han sentado las bases para los esfuerzos actuales centrados en comprender la neurobiología de los trastornos mentales mediante comparaciones entre trastornos[167,168]. Por ejemplo, ENIGMA ha publicado los estudios de neuroimagen más extensos sobre esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión mayor, con hallazgos que sugieren tanto similitudes como diferencias entre estas afecciones. Los tres trastornos implican déficits de volumen del hipocampo: mayores en la esquizofrenia, menores en la depresión mayor e intermedios en el trastorno bipolar. Los ganglios basales no siguen un patrón similar, quizás debido a que algunos tratamientos antipsicóticos tienen efectos hipertróficos en estos ganglios, lo que provoca un aumento de su volumen. El programa en curso de investigación interdisciplinaria de trastornos en ENIGMA está arrojando luz sobre las relaciones entre diversas afecciones, y algunas evidencias sugieren que las similitudes se explican, en parte, por similitudes correspondientes en las arquitecturas genéticas[169,170].

El estudio ABCD ha sido particularmente útil para investigar cómo se relacionan patrones específicos de redes cerebrales con síntomas psiquiátricos que surgen durante la juventud. Análisis recientes del estudio ABCD, utilizando imágenes de resonancia magnética funcional (RMf) en estado de reposo, han encontrado, por ejemplo, que los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en preadolescentes están vinculados a una conectividad alterada en múltiples redes cerebrales, en particular la red neuronal por defecto y el sistema cíngulo-opercular, asociados con el enfoque interno y el control de tareas, respectivamente[171]. Cabe destacar que este estudio generó puntuaciones que representan la conectividad cerebral en estado de reposo asociada al TDAH, conceptualmente análogas a las puntuaciones de riesgo poligénico, que representan el riesgo genético acumulativo. Las puntuaciones de conectividad cerebral a nivel global se asociaron con síntomas de TDAH en dos cohortes independientes, lo que valida el hallazgo de una desconectividad generalizada en esta afección.

Los estudios de neuroimagen a gran escala también se han centrado en los mecanismos transdiagnósticos. El consorcio IMAGEN, por ejemplo, investigó las relaciones entre las medidas de estructura o función cerebral y los síntomas conductuales en adolescentes[172]. Dos grupos de síntomas, ansiedad/depresión y disfunción ejecutiva, se asociaron con conjuntos distintos de regiones cerebrales y conexiones interregionales. Cabe destacar que los correlatos neuronales de estos grupos de síntomas estaban presentes antes del desarrollo de los síntomas conductuales. Además, estos estudios hallaron diferencias entre casos y controles en trastornos mentales relacionados, como la depresión mayor y el TDAH. Estos análisis, junto con otros similares, proporcionan un marco para los trastornos mentales basado empíricamente en medidas neuroconductuales o biotipos.

Los estudios de neuroimagen a gran escala también han vinculado cada vez más sus hallazgos con variantes genéticas, metilación genética y expresión genética, con una amplia gama de resultados emergentes[173,174]. En un estudio, por ejemplo, se evaluó la similitud de los perfiles interregionales de las diferencias grupales en el área de superficie y la expresión génica específica de células prenatales[175]. Se investigó el área de superficie de RM en 27.359 individuos con diversas afecciones, y se encontraron diferencias entre grupos para el TDAH y la esquizofrenia en las cortezas de asociación multimodales. Los mismos perfiles interregionales se asociaron con la expresión génica prenatal específica de células proliferativas (p. ej., glía radial) así como de células diferenciadas (p. ej., células endoteliales). Los genes coexpresados con la glía radial se enriquecieron con genes implicados en anomalías congénitas, peso al nacer, hipoxia y desnutrición, mientras que los genes coexpresados con las células endoteliales se enriquecieron con genes asociados con la hipertensión materna y el parto prematuro. Estos hallazgos respaldan un modelo de neurodesarrollo de vulnerabilidad, según el cual los factores de riesgo prenatales que actúan a través de procesos específicos de las células influyen en el desarrollo cerebral típico.

Relevancia clínica e implicaciones para la formación

En conjunto, los estudios de neuroimagen a gran escala han revelado que las diferencias en las medidas individuales de la estructura y la función cerebral explican solo una pequeña parte de la variación en muchos trastornos mentales. Los pequeños tamaños del efecto hacen improbable que los trastornos mentales puedan explicarse mediante un proceso patológico simple, único o unitario. Además, desde una perspectiva clínica, estos pequeños tamaños del efecto pueden hacer improbable que las medidas cerebrales individuales proporcionen biomarcadores diagnósticos. Es probable que se requieran tamaños del efecto entre una d de Cohen de 1,5 y 3 para que un biomarcador sea clínicamente útil, dependiendo de la naturaleza de la aplicación.

Aunque las medidas individuales de las alteraciones cerebrales explican una varianza limitada, los cambios en los patrones de la estructura cerebral, como la alteración de la covarianza entre regiones, pueden generar hallazgos más sólidos. Por ejemplo, se estudió el grosor cortical global en 745 individuos con dependencia del alcohol y 979 controles, encontrándose un efecto de interacción significativo para la edad[176]. En los menores de 25 años, no se observaron diferencias grupales en el grosor cortical global, pero sí hubo diferencias significativas en los patrones de grosor cortical correlacionado entre distintas regiones cerebrales[176]. Este efecto se ha replicado en varias cohortes[177], sugiriendo que las alteraciones en los patrones de la estructura cerebral podrían ser un marcador cerebral útil para predecir el riesgo de un futuro consumo problemático de sustancias. El desarrollo de gráficos cerebrales normalizados también podría tener, en última instancia, valor clínico[178,179]. Al igual que en las gráficas de crecimiento pediátrico, las desviaciones pueden expresarse como percentiles, reflejando la posición de cada individuo en relación con sus pares de la misma edad y sexo.

Comprender los circuitos neuronales implicados en cualquier trastorno mental particular puede proporcionar un marco útil para explicar la sintomatología y considerar intervenciones relevantes,

incluidas las terapias de neuromodulación[180,181]. También es notable que tanto la farmacoterapia como la psicoterapia puedan alterar la estructura y función cerebral[182]. Los residentes deben estar al tanto de los avances en las metodologías de neuroimagen y del progreso que la investigación en neuroimagen con big data ha logrado al demostrar que los trastornos mentales implican procesos múltiples, interactivos y heterogéneos[183,184]. Si bien puede que no exista una "lesión cerebral" en los trastornos mentales[185], los datos de neuroimagen de pacientes individuales pueden ser clínicamente relevantes[186,187].

Impulsando futuras investigaciones

El apoyo a la creación e integración de grandes conjuntos de datos no debe interpretarse como un desprecio por otras líneas de investigación en neuroimagen. Siguen siendo vitales los estudios de neuroimagen estructural, funcional y molecular de menor escala, diseñados para delimitar mecanismos neurobiológicos, que anticipan efectos de mayor magnitud (p. ej., un estudio de provocación farmacológica), o que se centran en la caracterización profunda de los participantes. De hecho, pasar de estudios de neuroimagen de menor escala basados en hipótesis a análisis más amplios que generen hipótesis, y luego volver a trabajos más detallados, puede ser una estrategia productiva.

Las muestras grandes son especialmente valiosas para la investigación que busca abarcar una amplia diversidad de variables sociodemográficas, así como de factores de riesgo y resiliencia que contribuyen a la psicopatología. Un desafío constante en el ámbito big data será integrar múltiples modalidades de neuroimagen que permitan estudiar una amplia gama de medidas cerebrales de estructura, función y conectividad, junto con un fenotipado más amplio (p. ej., evaluación ecológica momentánea, registros de salud, datos de geolocalización). El desarrollo de imágenes portátiles de bajo campo podría permitir a consorcios de investigación, como Ultra low-field Neuroimaging In The Young (UNITY) (Neuroimagen de Ultra-bajo Campo en Jóvenes), ampliar este trabajo en regiones con escasos recursos[188].

Una de las aspiraciones de la investigación futura será identificar los subtipos, si existen, que generan heterogeneidad en los trastornos mentales. Se espera que los subtipos (neurotipos) basados en información neurobiológica puedan guiar y mejorar la práctica clínica[189]. Ya se han logrado avances significativos en las intervenciones basadas en circuitos para los trastornos mentales, y podemos esperar nuevos avances en este ámbito[190]. Aunque los análisis de big data suelen basarse en los datos, la combinación de dichos análisis con diversos marcos teóricos y datos empíricos adicionales resulta particularmente prometedora. La comunicación continua y estrecha entre neurocientíficos, clínicos y analistas de datos sigue siendo fundamental.

En muchos aspectos, sin embargo, nos encontramos apenas en las primeras etapas de este programa de investigación en neuroimagen. La creciente comprensión tanto de la crisis de replicación de la neuroimagen como de la omnipresencia de pequeños efectos de asociación cerebro-conducta debería interpretarse como un llamado a aumentar la escala y sofisticación de nuestros estudios, en lugar de ser pesimistas respecto al potencial de la neuroimagen[191]. Con una bibliografía repleta de estudios con escasa potencia estadística, a pesar de su enorme éxito en neurología, aún no se ha determinado el valor de la neuroimagen en psiquiatría para el diagnóstico (diferencial), el pronóstico, la subtipificación, la personalización del tratamiento y el seguimiento de la recuperación.

GENÓMICA Y OTRAS -ÓMICAS

Calidad de los datos y rigor metodológico

Los estudios genéticos a gran escala de los trastornos mentales incluyen el GWAS[192], la secuenciación del exoma completo (WES)[193] y la secuenciación del genoma completo (WGS)[193]. GWAS analiza las asociaciones estadísticas de millones de variantes genómicas comunes, distribuidas por todo el genoma, con el estado de la enfermedad (presente o ausente) en los participantes, lo que indica el riesgo de padecer una enfermedad o un rasgo específico. En cambio, WES evalúa todas las variantes de secuencia en las regiones codificantes del genoma, que se consideran más relevantes en la etiología de la enfermedad, mientras que WGS examina la relación entre el estado de la enfermedad y todas las variantes de secuencia en todo el genoma.

Los hallazgos de los primeros estudios genéticos a nivel genómico de rasgos psiquiátricos indicaron la necesidad de esfuerzos de colaboración globales, ya que el tamaño de las muestras requerido superaba el disponible en las cohortes individuales. Como resultado de esta concienciación, en 2007 se fundó el Consorcio de Genómica Psiquiátrica, un consorcio internacional de científicos dedicado a realizar metaanálisis y megaanálisis de datos genéticos a nivel genómico[194], inicialmente centrado en GWAS, pero que posteriormente se amplió para incluir a WES y WGS. También han surgido otros esfuerzos colaborativos a gran escala para el estudio del genoma completo. Los esfuerzos de estos consorcios han permitido identificar miles de genes y regiones del genoma asociados con trastornos mentales, como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastornos de ansiedad, trastornos del neurodesarrollo, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastornos por consumo de sustancias[195-202].

Los participantes en estos estudios genéticos a gran escala se reclutan de diversas maneras: mediante cohortes clínicamente identificadas (p. ej., el estudio CloZuk de individuos con esquizofrenia a quienes se les prescribe clozapina[203]), grandes registros nacionales (p. ej., iPSYCH, una muestra poblacional danesa[204]) o grandes biobancos (p. ej., el Programa de Investigación All of Us[205], el Programa Million Veteran[206] y el Biobanco del Reino Unido[16]). Los datos recopilados de las muestras de los biobancos suelen combinarse con datos clínicos obtenidos de las HCE, aunque en ocasiones también se utilizan otras fuentes de datos. La red PsycheMERGE (Historia Clínica Electrónica y Genómica) es un ejemplo de este tipo de colaboración[207]. Aunque los estudios de genética psiquiátrica se han centrado hasta ahora en individuos de ascendencia europea, los esfuerzos recientes también incluyen individuos de otras ascendencias, como el Biobanco Mexicano[208] y el Biobanco Kadoorie de China[209].

La necesidad de realizar grandes estudios genómicos colaborativos ha propiciado la adopción temprana de la ciencia abierta, incluyendo el intercambio de resultados de estudios GWAS a nivel de resumen, métodos bioinformáticos y scripts de análisis. El rigor metodológico y la cuidadosa recopilación de datos abiertos, así como su presentación transparente y fácil de seguir, son clave para mejorar la reproducibilidad, replicabilidad y accesibilidad de los estudios de genética psiquiátrica[210]. Sin embargo, para mantenerse a la vanguardia de la ciencia abierta, se requiere un apoyo continuo a investigadores jóvenes, técnicos y no profesionales[210]. Para facilitar esto, el Comité de Divulgación del Consorcio de Genómica Psiquiátrica ha reunido recursos para investigadores que trabajan en genómica psiquiátrica y ha proporcionado materiales de capacitación de acceso abierto.

Aunque pocos investigadores cuestionan la observación empírica de que los marcadores genéticos están estadísticamente asociados con los resultados conductuales, el enfoque de los estudios GWAS ha sido cuestionado por varios motivos. En primer lugar, para todos los trastornos mentales, las estimaciones de heredabilidad basadas en polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), obtenidas mediante GWAS, son menores que las obtenidas a partir de estudios de gemelos. Se ha argumentado que, incluso si esta brecha se pudiera cerrar con estudios GWAS más amplios, esto no resolvería la "brecha de predicción" (es decir, el desafío de realizar predicciones precisas y fiables del ADN al comportamiento), ni la "brecha mecanicista" (es decir, las explicaciones mecánicas de cómo la variación genética causa diferencias conductuales)[211].

En segundo lugar, es discutible si las variantes genéticas tienen una influencia causal directa sobre resultados fenotípicos complejos, por ejemplo, el "diagnóstico de depresión mayor"[212]. Surge la pregunta de si vale la pena realizar estudios de asociación genética para rasgos que probablemente se vean influenciados por la variación genética solo a través de variables mediadoras[213]. En tercer lugar, los factores de confusión pueden llevar a la violación de supuestos básicos de los estudios GWAS, como el supuesto de segregación independiente. De hecho, el apareamiento selectivo (es decir, el emparejamiento no aleatorio de individuos basado en similitudes en sus rasgos), común en los trastornos mentales, sesga las estimaciones de heredabilidad basadas en marcadores genéticos[214]. Este tipo específico de sesgo puede abordarse en estudios GWAS intrafamiliares[215], que permiten diferenciar entre efectos genéticos directos y otras influencias, como el entorno familiar compartido. En cuarto lugar, para aumentar la potencia estadística, algunos GWAS se han basado en fenotipado superficial; por ejemplo, en un solo ítem de un cuestionario para evaluar un rasgo. Este fenotipado "limitado" no solo impide la medición precisa de rasgos complejos, sino que tampoco permite una investigación exhaustiva de los subtipos y espectros de los trastornos mentales.

Mecanismos subyacentes a los trastornos mentales

Los trastornos mentales se encuentran entre los rasgos humanos complejos más poligénicos, lo que implica que miles de variantes genéticas con efectos individualmente pequeños contribuyen al riesgo de enfermedad[216]. El análisis de mezcla gaussiana de la distribución de los tamaños del efecto de los estudios GWAS indica que los rasgos psiquiátricos son más poligénicos que los no psiquiátricos[216]. Si bien los efectos poligénicos explican la mayor parte de la varianza fenotípica en los trastornos mentales, también existe un papel para las variantes raras con efectos de mayor magnitud, que generalmente se identifican mediante WES o WGS. Estos estudios tienen como objetivo identificar variantes que alteran la función genética y, por lo tanto, permiten comprender la biología subyacente del trastorno en estudio. Es posible que, con el tiempo, se descubra que las variantes raras desempeñan un papel en todos los trastornos mentales; sin embargo, los trastornos con mayor evidencia de un papel sustancial de estas variantes son el trastorno del espectro autista y la esquizofrenia[217,218].

También existe evidencia de pleiotropía sustancial (es decir, una variante genética particular se asocia con dos o más fenotipos) entre los trastornos mentales, lo que se hipotetiza que contribuye a las altas tasas de coexistencia de dos o más trastornos en el mismo individuo[219,220]. Por ejemplo, la correlación genética (rg) entre la depresión mayor y los trastornos de ansiedad es tan alta como 0,90[219]. Los estudios genéticos también han demostrado una amplia correlación genética entre los trastornos mentales y muchos rasgos somáticos[221]. El reciente desarrollo de métodos en genética psiquiátrica permite el modelado multivariado de los efectos genéticos en síntomas y trastornos, mediante el modelado de ecuaciones estructurales genómicas, en el que los efectos genéticos se asocian con uno o varios factores latentes[222]. Por ejemplo, se ha descubierto que cuatro factores generales (neurodesarrollo, compulsivo, psicótico e internalizante) subyacen a las correlaciones genéticas entre 11 trastornos psiquiátricos[220].

Los loci de riesgo de los estudios GWAS contienen muchos SNP no causales que alcanzan significación estadística gracias a su correlación con los SNP causales. El fenómeno subyacente a esta correlación, el desequilibrio de ligamiento, puede enmascarar la identidad de los SNP causales y su interpretación funcional. En los últimos años, se han desarrollado nuevos métodos estadísticos para desentrañar los mecanismos subyacentes a las asociaciones estadísticas. La disponibilidad de recursos genómicos funcionales integrales permite priorizar los SNP causales probables identificados mediante GWAS, junto con los genes causales putativos asociados, y los tejidos y tipos celulares relevantes a través de los cuales manifiestan su efecto. Estos enfoques pueden aplicarse para localizar señales causales y obtener información biológica precisa y relevante a partir de asociaciones estadísticas. Por ejemplo, los estudios de transcriptoma completo analizan la asociación entre la expresión génica regulada genéticamente y el riesgo de enfermedad para identificar genes causales putativos[223-225]. La integración de los resultados de GWAS con un conjunto de datos exhaustivo de secuenciación de ARNsn humano (snRNA-seq) de 105 regiones cerebrales[226] ha permitido identificar tipos celulares específicos que se cree que están implicados en la etiología de los trastornos mentales, incluyendo asociaciones neuronales corticales y subcorticales para la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión mayor[227].

A pesar de los avances clave en la metodología de investigación y la disponibilidad de nuevas bases de datos moleculares, la interpretación funcional de las asociaciones genéticas estadísticas sigue siendo un reto. Algunos investigadores se muestran pesimistas respecto a la capacidad de este tipo de trabajo para identificar vías mecanísticas genotipo-fenotipo para los rasgos conductuales humanos[211]. Otros, en cambio, son optimistas, en parte debido a los avances continuos en genómica funcional y en parte porque, con muestras más grandes, se prevé que WES y WGS identifiquen genes y mecanismos específicos que podrían subyacer al desarrollo de los trastornos mentales. Aún no contamos con los recursos necesarios para cerrar la brecha entre la variación genética y los fenotipos (p. ej., el cerebro es de difícil acceso, los estudios post mortem son escasos y faltan datos sobre el desarrollo), pero es posible que los tengamos en el futuro.

Relevancia clínica e implicaciones para la formación

Existen tres oportunidades clave para la traslación clínica de los hallazgos genéticos psiquiátricos.

En primer lugar, un objetivo principal de la investigación genómica es predecir con precisión el riesgo de enfermedad e informar la toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, las puntuaciones de riesgo poligénico, que incorporan la suma ponderada de variantes genéticas comunes para estimar el riesgo de enfermedad, han sido útiles para predecir el riesgo de cáncer de mama y otros trastornos complejos[228]. Las estimaciones analíticas diseñadas para relacionar la prevalencia de la enfermedad y la heredabilidad con el tamaño

de la muestra sugieren que necesitaremos cientos de miles de casos para generar puntuaciones de riesgo poligénico que predigan trastornos mentales con alta heredabilidad (p. ej., la esquizofrenia) y más de un millón de casos para trastornos con heredabilidad moderada (p. ej., la depresión mayor)[229]. A pesar de esta limitación y de la necesidad de una interpretación cuidadosa, las puntuaciones de riesgo poligénico podrían tener aplicaciones prácticas en la investigación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos mentales, especialmente cuando se utilicen en combinación con otras medidas de riesgo establecidas[27,28,230,231].

En segundo lugar, los datos genómicos pueden utilizarse para identificar dianas farmacológicas que pueden traducirse en oportunidades terapéuticas más eficaces. El desarrollo de un nuevo fármaco tarda, en promedio, entre 13 y 15 años y cuesta entre 2.500 y 3.500 millones de dólares, con tan solo un 10% de probabilidad de aprobación clínica[232]. Los fármacos con evidencia genética humana de asociación con la enfermedad tienen el doble de probabilidades de convertirse en medicamentos aprobados, e incluso más probabilidades todavía de ser aprobados cuando se conoce el gen o genes causales exactos[233]. Un estudio WES realizado por Regeneron descubrió que la inhibición de GPR75 produce pérdida de peso[234]. Poco después, Regeneron y AstraZeneca anunciaron que habían iniciado una colaboración para investigar, desarrollar y comercializar compuestos de moléculas pequeñas dirigidos contra la diana GPR75 con el potencial de tratar la obesidad. La reutilización de fármacos basada en información genética también se muestra prometedora en psiquiatría: un reciente estudio GWAS sobre la depresión mayor identificó 697 asociaciones genéticas y reveló posibles oportunidades de reutilización de fármacos, incluyendo varias terapias contra el cáncer, así como los fármacos pregabalina (utilizada para el tratamiento del dolor y la ansiedad) y modafinilo (utilizado para tratar la somnolencia diurna causada por la narcolepsia)[212,235].

En tercer lugar, los hallazgos farmacogenéticos tienen el potencial de ser clínicamente útiles[236-238]. Ciertos alelos HLA se asocian con efectos adversos relacionados con la medicación, incluida la agranulocitosis inducida por clozapina[239], y el uso de carbamazepina está contraindicado en portadores del alelo HLA-B*15:02, debido a su relación con el síndrome de Stevens-Johnson236. Las variantes en las enzimas metabolizadoras de fármacos pueden ser clínicamente relevantes, como se resume en las guías de dosificación publicadas por el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) y el Grupo de Trabajo de Farmacogenética de los Países Bajos[240]. Así, por ejemplo, las guías de dosificación del CPIC para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) hacen hincapié en la genotipificación de CYP2D6 y CYP2C19: un estado de metabolizador lento o rápido debe conllevar dosis iniciales más bajas o más altas, respectivamente[241]. Un creciente número de estudios ha investigado la eficacia de la farmacoterapia guiada por farmacogenómica. Sin embargo, los hallazgos son prometedores, pero inconsistentes[242,243]; y su uso rutinario sigue siendo controvertido debido a la variabilidad de la evidencia, la diversidad de los paneles de pruebas y las preocupaciones sobre la publicidad de marketing[244].

Impulsando futuras investigaciones

Aunque los primeros resultados en genética psiquiátrica han identificado variantes genéticas y vías asociadas con trastornos mentales, los estudios GWAS aún no han cumplido su promesa inicial de conducir a estrategias de tratamiento más efectivas. Las razones de esta falta de progreso son complejas, pero incluyen una comprensión limitada de la patogénesis y fisiopatología, del modo de acción de los tratamientos existentes y por qué resultan ineficaces para muchas personas.

En futuros estudios, es necesario abordar varios retos. En primer lugar, existe una heterogeneidad sustancial dentro de las categorías diagnósticas psiquiátricas. Por ejemplo, existen hasta 10.377 perfiles sintomáticos únicos que cumplen con los criterios del DSM-5 para el trastorno depresivo mayor[245]. También existen diferencias clínicas y etiológicas dentro de las categorías diagnósticas, que incluyen variaciones en la proporción de sexos, la exposición a factores ambientales, la edad de inicio, el curso del desarrollo y la respuesta al tratamiento. Los estudios deberán tener en cuenta esta heterogeneidad mediante un fenotipado más profundo y exhaustivo, y analizando endofenotipos, subtipos diagnósticos o síntomas individuales en lugar de categorías diagnósticas globales[246].

En segundo lugar, las variantes genéticas raras que confieren un riesgo moderado a alto también contribuyen a la psicopatología. Existe evidencia de que la carga de variantes raras de gran efecto es mayor en los trastornos del neurodesarrollo y psicóticos, en particular en casos con discapacidad intelectual o retraso del desarrollo. Sin embargo, los estudios relevantes aún son escasos[5]. El WGS a gran escala en biobancos profundizará nuestra comprensión de cómo la variación genética rara influye en la biología de la salud mental[247,248].

En tercer lugar, es necesario desarrollar modelos preclínicos, incluidos modelos animales y celulares[249,250]. Si bien existen modelos animales sobre la genética subyacente a algunos trastornos mentales (p. ej., el acicalamiento excesivo en el ratón SAPAP3 como indicador de las compulsiones en el trastorno obsesivo-compulsivo)[251], persiste la incógnita sobre qué constituye la validez aparente y de constructo para estas afecciones. De manera similar, en el caso de los modelos celulares, aún no está claro qué tipos de células son relevantes ni cuáles serían los indicadores apropiados para la psiquiatría.

En cuarto lugar, aunque los esfuerzos recientes se han centrado en ampliar el tamaño de las muestras en poblaciones no europeas, un análisis del Catálogo GWAS reveló que los participantes de ascendencia asiática, africana o latinoamericana representaban solo el 19% de los individuos estudiados en GWAS[252]. Esta falta de diversidad es problemática por razones tanto éticas (como el aumento de las disparidades en salud entre los diferentes grupos étnicos) como científicas (ya que la identificación de la variación genética causal se beneficiará de la inclusión de poblaciones diversas). Se necesitarán más inversiones para aumentar aún más el tamaño de las muestras en poblaciones no europeas.

A pesar de estos desafíos, el campo de la genética psiquiátrica se encuentra en una fase de crecimiento, y los avances en metodologías técnicas y analíticas acelerarán el ritmo de los descubrimientos científicos en esta área. Aquí nos hemos centrado principalmente en el análisis de grandes datos en relación con las variantes genéticas, pero existen avances continuos en epigenética, transcriptómica, proteómica y metabolómica, con una disponibilidad cada vez mayor de grandes conjuntos de datos. Con el tiempo, se espera que los estudios genómicos y otros estudios -ómicos, especialmente una vez integrados, contribuyan no solo a nuestra comprensión de las bases biológicas de los trastornos mentales, sino que también permitan la identificación temprana de personas en riesgo e informen y guíen el desarrollo de nuevos tratamientos.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Calidad de los datos y rigor metodológico

Aunque cientos de ECA han examinado los efectos de tratamientos farmacológicos, psicológicos y de otro tipo sobre los trastornos mentales, la mayoría de estos ensayos son relativamente pequeños. Los ensayos suelen tener la potencia estadística suficiente para demostrar la eficacia de una intervención, pero no para examinar los predictores o moderadores del resultado, los mecanismos de cambio ni los componentes eficaces. Estos tamaños de muestra reducidos imposibilitan, por ejemplo, el uso de técnicas de aprendizaje automático para determinar quién se beneficia más de cada tratamiento. Los primeros intentos de examinar esta cuestión, basados en estudios pequeños, no han logrado identificar evidencia sólida sobre predictores y moderadores[253,254].

Desde la perspectiva de big data, un avance importante ha sido el desarrollo de ensayos aleatorizados a gran escala, que proporcionan suficiente potencia estadística para examinar los predictores, moderadores, mediadores y componentes efectivos de los tratamientos[255-257]. Los datos de estos ensayos suelen ser de alta calidad, por lo que potencialmente pueden aclarar quién se beneficia de cada tratamiento. Sin embargo, debido a que su número aún es limitado, todavía no han proporcionado evidencia convincente para influir en la práctica clínica.

Incluso si se encuentren predictores y moderadores significativos en los ensayos, no necesariamente tendrán relevancia clínica[258]. Por lo tanto, si ensayos de mayor envergadura descubren predictores y moderadores significativos del resultado, dichos hallazgos deben validarse en ensayos controlados aleatorizados adicionales. En estos ensayos de validación, los pacientes deberán ser asignados al tratamiento basado en el nuevo modelo de predicción o al tratamiento habitual. Si estos ensayos demuestran que el nuevo modelo de predicción ofrece mejores resultados que el tratamiento habitual, esto podría tener relevancia clínica.

Se han desarrollado varios métodos de aprendizaje automático para asignar a los pacientes a los mejores tratamientos. El método más estudiado es el denominado índice de ventaja personalizada (PAI) en la investigación en psicoterapia[259-261]. Una reciente revisión sistemática analizó 19 ensayos comparativos de resultados basados en este índice[262]. Aunque los hallazgos indicaron beneficios potenciales, con una diferencia de medias estandarizada de 0,32, este tamaño del efecto podría estar sobreestimado debido a limitaciones metodológicas significativas en los estudios incluidos, particularmente relacionadas con el sobreajuste y el optimismo del modelo.

La última década ha sido testigo de un crecimiento exponencial en los modelos de predicción basados en el aprendizaje automático en diversas disciplinas médicas, pero los expertos en estadística han planteado importantes preocupaciones sobre su utilidad clínica[263-265]. Todos los modelos predictivos deben lidiar con la compensación fundamental entre sesgo y varianza[260], en la que las sofisticadas capacidades de reconocimiento de patrones de los métodos de aprendizaje automático se ven contrarrestadas por una mayor susceptibilidad a asociaciones espurias, un problema especialmente grave en la investigación sobre tratamientos psicológicos, donde el tamaño de las muestras sigue siendo limitado.

Mecanismos subyacentes a los trastornos mentales

La noción de "disección farmacológica" sugiere que, si un fármaco en particular actúa selectivamente sobre trastornos específicos, se puede esclarecer la neurobiología subyacente. Un ejemplo convincente es el trastorno obsesivo-compulsivo, que responde al antidepresivo serotoninérgico clomipramina, pero no al antidepresivo noradrenérgico desipramina. Sin embargo, la esperanza de que la disección farmacológica desentrañara la psicopatología en sus cimientos se ha visto disminuida por el hallazgo de que muchos fármacos son útiles para múltiples afecciones diferentes[266]. De hecho, aunque la afinidad de los fármacos psiquiátricos por receptores específicos nos ha enseñado mucho sobre la neurobiología de los trastornos mentales, existe una brecha entre el conocimiento de la unión a los receptores y la comprensión completa de los mecanismos subyacentes a la respuesta a estos medicamentos[267].

En psicoterapias, se ha argumentado que existen "factores comunes" que subyacen a los efectos del tratamiento[268], pero la evidencia que respalda esta afirmación ha sido cuestionada[269]. De hecho, en el campo de la psicoterapia, el conocimiento de los mecanismos subyacentes a los efectos del tratamiento también sigue siendo notablemente limitado.

El uso de diseños factoriales, para examinar qué elementos son efectivos dentro de las intervenciones multicomponente, tiene el potencial de contribuir a la comprensión de los mecanismos subyacentes a la psicopatología y la respuesta de los trastornos mentales al tratamiento. En estos ensayos, todos los participantes reciben una intervención, pero se les asigna aleatoriamente a una selección de los componentes de la misma. Por ejemplo, la terapia cognitivo-conductual (TCC) puede consistir en activación conductual, reestructuración cognitiva, resolución de problemas y exposición y prevención de respuesta. En un diseño factorial, los participantes pueden ser asignados a cada uno de los cuatro componentes por separado, a cualquier combinación de los componentes o a los cuatro componentes. Sin embargo, cuando las intervenciones tienen múltiples componentes, el número de posibles condiciones experimentales crece exponencialmente. Para abordar este desafío, los investigadores suelen emplear diseños factoriales fraccionados[270], que examinan solo un subconjunto predeterminado de todas las condiciones posibles, lo que facilita la realización de los estudios.

Los diseños factoriales requieren muestras grandes y, por lo tanto, pueden considerarse generadores de big data. Los datos de estos ensayos suelen ser de alta calidad y pueden conducir a una mejor comprensión de la psicopatología y a intervenciones más eficaces. Sin embargo, aunque se han realizado varios ensayos factoriales de psicoterapia a gran escala[257,271-273] en los últimos años, los resultados de estos estudios han sido algo decepcionantes y aún no se han identificado componentes efectivos claros.

Relevancia clínica e implicaciones para la formación

La práctica basada en la evidencia implica la integración de la evidencia científica, la experiencia clínica y los valores del paciente[274]. Con el continuo aumento del número de ECA, ha surgido la necesidad de realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis de estos estudios. Esto dio lugar a la creación de la Colaboración Cochrane, la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica (AHRQ) y otras iniciativas relacionadas con la atención sanitaria basada en la evidencia. Asimismo, las guías clínicas, como las del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) del Reino Unido y el Programa de Acción para la Reducción de las Brechas en Salud Mental (mhGAP), han requerido, como corresponde, revisiones rigurosas de la evidencia procedente de ensayos controlados[275].

Sin embargo, el desarrollo de guías basadas en la evidencia no necesariamente conduce a mejoras en la atención. El desarrollo y la difusión de guías de práctica clínica basadas en la evidencia pueden no garantizar la adherencia a la evidencia y tener poco impacto en la práctica psiquiátrica[276]. Entre los obstáculos para su adopción se incluyen barreras actitudinales, limitaciones de recursos y guías poco fáciles de usar. La adopción en la atención rutinaria requiere esfuerzos adicionales como la participación organizacional, la educación y la divulgación, la mejora continua de la calidad, los recordatorios informatizados y el apoyo a la toma de decisiones[277-281]. La evidencia en las guías es tan buena como los ensayos subyacentes, y estos últimos generalmente no incluyen pacientes muy complejos o resistentes al tratamiento[282]. No obstante, un metaanálisis encontró que los pacientes atendidos con un tratamiento que se ajustaba a las guías mejoraron más que aquellos que recibieron el tratamiento habitual[283].

Es fundamental que los clínicos reciban capacitación en metodología de ensayos clínicos, guías de práctica clínica e investigación sobre tratamientos personalizados. Comprender por qué son necesarios los ECA, así como saber interpretarlos críticamente, es fundamental para los profesionales. Del mismo modo, el conocimiento de los beneficios y las limitaciones de las guías y los algoritmos puede contribuir a un uso juicioso de estas herramientas[284,285]. Los clínicos suelen utilizar enfoques personalizados para los tratamientos, pero estos generalmente se basan en la experiencia clínica más que en una investigación rigurosa, y de hecho, la psiquiatría personalizada se enfrenta a varias barreras[286,287]. Aunque muchos estudios sobre la personalización de tratamientos tienen una potencia estadística insuficiente, un metaanálisis halló un tamaño del efecto pequeño pero estadísticamente significativo a favor del tratamiento personalizado en comparación con el tratamiento estandarizado[288].

Impulsando futuras investigaciones

El número de ECA sobre tratamientos para trastornos mentales está aumentando rápidamente. Por ejemplo, se han examinado más de 500 ensayos sobre los efectos de los antidepresivos[289], y se han realizado más de 1.000 ensayos sobre psicoterapias para la depresión[290,291]. En campos de investigación tan amplios, los metaanálisis convencionales ya no pueden ofrecer una visión general de todo el campo. Esto ha llevado al desarrollo de "dominios de investigación metaanalítica", es decir, revisiones sistemáticas en constante evolución que abarcan un campo completo, independientemente del grupo objetivo, grupo de edad, población objetivo, comparador o cualquier otra característica[292]. Iniciativas como Metapsy permiten a los investigadores realizar análisis en bases de datos de acceso abierto de ECA[293].

En los metaanálisis de datos individuales de pacientes (DIP), se recopilan los datos primarios de múltiples ensayos, se combinan en un gran conjunto de datos fusionado y, posteriormente, se analizan conjuntamente[294,295]. Este conjunto de datos integrado puede utilizarse para examinar si las características basales de los pacientes están asociadas con los resultados de las terapias. Debido a que se combinan los datos de múltiples ensayos, la potencia estadística para examinar los predictores, mediadores y moderadores del resultado aumenta sustancialmente. Los metaanálisis de DIP también permiten examinar resultados poco frecuentes. No obstante, los hallazgos deben validarse en nuevos ECA antes de su aplicación en la práctica clínica. Aunque cada vez se realizan más metaanálisis de DIP en la investigación en psicoterapia, los resultados no son muy consistentes. El único predictor de resultados que se informa de forma más o menos consistente es la gravedad de los síntomas al inicio del estudio[294].

Los metaanálisis de componentes y los metaanálisis de DIP de componentes permiten examinar qué elementos de las intervenciones multicomponente se relacionan con mejores o peores resultados[296-298]. Este avance es relativamente reciente, pero ya ha dado lugar a algunos hallazgos interesantes. Uno de estos hallazgos es que la relajación, a menudo incluida en los paquetes de TCC por considerarse fácil de practicar, ha resultado ser potencialmente perjudicial en varios trastornos, como el trastorno de pánico[297], la depresión[299] y el insomnio[296]. Como ocurre con todos los metaanálisis, la calidad de estos estudios depende de los ensayos primarios que se incluyen, pero tienen el potencial de esclarecer los componentes más eficaces de las intervenciones y pueden conducir a tratamientos mejores y más eficientes.

DISCUSIÓN

Tras revisar algunas de las promesas y limitaciones de los big data en diversas áreas de investigación –encuestas comunitarias y basadas en registros, estudios de cohortes y biobancos, HCE, fenotipado digital, neuroimagen, genómica y otras -ómicas, y ECA–, retomamos las preguntas y controversias clave, intentando trazar un camino equilibrado hacia el futuro. Sugerimos que, si bien la investigación con big data debe abordar cuidadosamente diversos desafíos, en su mejor versión contribuye de forma iterativa e integradora al avance de nuestro conocimiento sobre los trastornos mentales.

Nuestra revisión ha puesto de relieve la mejora continua de la calidad de los datos y el rigor metodológico en la investigación con big data sobre trastornos mentales, así como la importancia de abordar la crisis de replicación mediante el uso de análisis con suficiente potencia estadística. La creación de biobancos nacionales de gran tamaño, como el Biobanco del Reino Unido, que pueden utilizarse para diversos fines, incluidos aquellos no previstos en el momento de la recopilación de datos, así como bases de datos transnacionales más específicas que ponen a prueba la generalidad de los efectos, representa un hito importante para el campo.

Algunos de estos proyectos con big data prometen no solo volumen, velocidad y diversidad, sino también valor y veracidad[300]. Sin embargo, la "paradoja de los big data" plantea que el tamaño de la muestra por sí solo no garantiza una estimación más precisa[301], y que los análisis opacos o de "caja negra" pueden disminuir la garantía de calidad y reducir la confianza de los clínicos[302].

Los estándares específicos para mejorar la calidad de la recopilación y el análisis de datos pueden ser útiles para abordar las preocupaciones sobre la falta de replicabilidad del trabajo con big data[142]. Los estándares para áreas de investigación específicas –p. ej., dispositivos portátiles digitales o análisis de expresión génica– evolucionan continuamente a un ritmo acelerado y pueden ser demasiado especializados para interesar al público general. Los estándares que se aplican a la investigación con big data en psiquiatría –p. ej., en lo que respecta a las mejores prácticas en el uso de medidas comunes, la armonización de datos de múltiples centros, la integración de datos multiómicos, los análisis de aprendizaje automático y la gestión de la privacidad y otras cuestiones éticas– merecen una atención estrecha y continua[303-306]. Argumentaríamos que, si bien los big data han fomentado análisis imparciales basados en datos, los análisis de datos basados en teorías y centrados en hipótesis también son fundamentales para este campo. De hecho, tanto en la ciencia a pequeña como a gran escala, un buen trabajo integra necesariamente enfoques teóricos y basados en datos[267].

Nuestra revisión ha ofrecido numerosos ejemplos de cómo la investigación con big data ha proporcionado lecciones importantes sobre los mecanismos subyacentes al riesgo y la resiliencia ante los trastornos psiquiátricos. Dicho esto, y en consonancia con la complejidad de estas afecciones y de los big data relacionados, una lección importante que se desprende del trabajo aquí presentado es la complejidad, heterogeneidad y variabilidad de dichos mecanismos subyacentes[9,183,184]. Esto se ejemplifica con los estudios de genómica de big data, que han revelado que múltiples genes con efectos pequeños contribuyen a los trastornos mentales, que existe una superposición genética significativa entre diferentes trastornos y que, si bien el mapeo fino ha señalado la implicación de vías biológicas específicas en algunos trastornos, aún queda mucho por aprender para delimitar completamente la neurobiología relevante[219]. Además, es importante complementar el trabajo con big data con otros tipos de investigación que aporten perspectivas adicionales sobre los mecanismos subyacentes.

Una segunda lección importante que se desprende del trabajo con big data revisado aquí es el valor de reunir a clínicos, científicos y médicos-científicos de diferentes regiones, disciplinas y perspectivas. Los big data sin duda han fomentado y probablemente se beneficiarán de la transdisciplinariedad[307]. Quizás las explicaciones más contundentes surjan, en última instancia, no solo de triangulaciones dentro de los conjuntos de big data (p. ej., utilizando grandes biobancos nacionales, así como conjuntos de datos transnacionales), sino también de triangulaciones entre análisis de datos a gran escala e investigaciones de laboratorio, observaciones clínicas y ensayos controlados a menor escala[308,309]. La mejor manera de integrar el trabajo a gran y pequeña escala sigue siendo una cuestión en curso. Cabe destacar, sin embargo, que, tanto en el trabajo a gran como a pequeña escala, las medidas y los análisis presentan limitaciones importantes, la causalidad es difícil de determinar y tanto el trabajo basado en hipótesis como el trabajo generador de hipótesis, pueden resultar útiles.

La investigación con big data sobre trastornos mentales tiene muchas aspiraciones en cuanto a su relevancia clínica. Sin embargo, persiste una "brecha traslacional". Por ejemplo, pocos modelos predictivos han sido validados clínicamente[142,266,310]. De hecho, una tercera lección importante de los trabajos revisados aquí es la importancia clínica de reconocer la complejidad de los fenotipos psiquiátricos y de los mecanismos subyacentes, y la consiguiente dificultad para pasar de los big data a la aplicación clínica. En ocasiones, un biomarcador específico resulta útil para el diagnóstico psiquiátrico, y la focalización en un único mecanismo es eficaz para la intervención clínica. Sin embargo, en general, el diagnóstico psiquiátrico se realiza sin recurrir a biomarcadores. Es fundamental complementar el diagnóstico con una evaluación más profunda que ayude a definir los objetivos y tipos de tratamiento, y se necesita un enfoque pluralista para la formulación de casos y la intervención[267,311]. La investigación con big data refuerza la importancia de considerar con cautela nuestros diagnósticos de trastornos psiquiátricos y de ofrecer explicaciones de estas afecciones con humildad[54].

En cambio, una cuarta lección que se desprende del trabajo revisado aquí es que algunos hallazgos aparentes de los análisis de big data pueden reflejar, de hecho, una atención insuficiente a los aspectos clínicos. Así, por ejemplo, los hallazgos de que diferentes trastornos mentales comparten arquitecturas genéticas superpuestas pueden deberse a que los participantes en estudios genómicos no han sido fenotipados con suficiente profundidad, lo que conlleva que se pasen por alto las comorbilidades[6,312]. De forma análoga, un mayor enfoque en los datos de neuroimagen de pacientes individuales puede impulsar la neuroimagen a gran escala, dándole relevancia clínica[179,186]. Los clínicos suelen adoptar una postura pluralista; los big data también deberían buscar una mejor integración de las variables biológicas, psicológicas y sociales. La participación continua de los clínicos en el diseño de proyectos de big data puede contribuir a mejorar la calidad del trabajo, fortalecer la reproducibilidad de los hallazgos y aumentar la relevancia clínica.

A lo largo de nuestra revisión, también consideramos la relevancia de la investigación con big data para la formación clínica. No solo necesitamos capacitar a los clínicos para que apliquen adecuadamente los hallazgos de la investigación con big data en la práctica clínica, sino también desarrollar la capacidad para llevar a cabo dichas investigaciones, formando a la próxima generación de investigadores en métodos y análisis relevantes de big data. Esta formación debe incluir la exposición al trabajo y a equipos transdisciplinarios, a diferentes tipos de colaboraciones y al trabajo conjunto con personas con experiencia vivida. Los residentes de psiquiatría deben comprender las posibilidades y limitaciones de los enfoques de big data, incluyendo la necesidad de evaluar rigurosamente las herramientas de IA antes de implementarlas en la práctica. Además, los residentes clínicos deben ser conscientes de cómo la investigación con big data genera una serie de implicaciones éticas, legales y sociales[313].

Nuestra revisión sugiere un futuro prometedor para la investigación en psiquiatría. De cara al futuro, existe un enorme potencial para seguir desarrollando bases de datos relevantes para la investigación de los trastornos mentales y la salud mental. Además, existen cada vez más oportunidades para vincular diferentes bases de datos entre sí y complementarlas con una variedad de datos multimodales adicionales. Sin embargo, una quinta lección que se desprende del trabajo aquí revisado es que la recopilación y el análisis de big data deben impulsar y acompañar los avances conceptuales. Los avances en los modelos conceptuales y la formulación de las preguntas adecuadas son tan valiosos como disponer de una gran cantidad de datos para ponerlos a prueba. Necesitamos avances conceptuales en áreas clave como el desarrollo y la degeneración neuronal, la integración de los determinantes moleculares y sociales de los trastornos mentales, y los aspectos evolutivos de la psiquiatría[314-316]. Desde esta perspectiva, los big data pueden ser la fuente tanto para la generación como para la comprobación de hipótesis.

Aún está por verse el impacto total de los big data en la psiquiatría. Con los futuros avances en la recopilación, métodos y análisis de big data psiquiátricos, es posible que surjan marcos conceptuales innovadores y herramientas clínicas prácticas. Los big data han realizado contribuciones prometedoras, aunque aún preliminares, a la comprensión de los principios de la organización cerebral en múltiples escalas, a los enfoques transdiagnósticos y dimensionales en psiquiatría, y a algunas herramientas prácticas de IA[317-320]. El trabajo aquí revisado indica que la investigación psiquiátrica cuenta con una sólida trayectoria en grandes estudios colaborativos, por lo que se encuentra en una buena posición no solo para beneficiarse de los avances en big data, sino también para impulsar este tipo de trabajo. Sin embargo, el entusiasmo inicial de algunos clínicos por los big data debería atenuarse con un escepticismo más maduro, que refleje una mejor comprensión de sus fortalezas y limitaciones. Los llamamientos a un cambio de paradigma hacia los big data deberían alertarnos de que la euforia podría estar superando las expectativas[321].

Cabe mencionar varias limitaciones en nuestra revisión. Solo hemos abordado un pequeño número de las numerosas bases de datos extensas, incluidas las colecciones online, que actualmente

están disponibles para la investigación psiquiátrica. En este sentido, existen diversas áreas de investigación con big data en psiquiatría básica y clínica que no hemos abordado aquí, como los intentos a gran escala de mapear la arquitectura molecular y celular del cerebro, las aplicaciones del aprendizaje automático en la neurociencia conductual y cognitiva animal y humana, y el trabajo en bioinformática integrativa, teoría de la complejidad o psiquiatría informatizada[11,322,323]. Tampoco hemos analizado en detalle los avances en diferentes áreas del aprendizaje automático, como el aprendizaje profundo[324,325]. Nos hemos basado en gran medida en revisiones sistemáticas y metaanálisis existentes, en lugar de realizar este tipo de trabajo nosotros mismos.

En resumen, es apropiado adoptar una perspectiva equilibrada sobre los big data en psiquiatría. Los big data no deben considerarse una panacea para los desafíos de la psiquiatría, dada la magnitud de estos desafíos y las limitaciones de cualquier enfoque científico. Aun así, parte de la connotación peyorativa del término "big data" es inmerecida y puede basarse en una visión excesivamente nostálgica de trabajos previos a pequeña escala. Tras una reflexión cuidadosa, tanto los trabajos a pequeña como a gran escala pueden ser sumamente útiles y aportar nuevas perspectivas, pero también implican suposiciones, sesgos y limitaciones cruciales que deben reconocerse y abordarse. La triangulación continua de trabajos a pequeña y gran escala debería conducir a avances iterativos e integradores constantes en la investigación y la práctica psiquiátricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabshin M. Turning points in twentieth-century American psychiatry. Am J Psychiatry 1990;147:1267-74.
2. Shorter E. A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac. Chichester: Wiley, 1997.
3. Thompson PM, Jahanshad N, Ching CRK et al. ENIGMA and global neuroscience: a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. Transl Psychiatry 2020;10:100.
4. Weissman MM. Big data begin in psychiatry. JAMA Psychiatry 2020;77:967-73.
5. Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O et al. New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: discoveries, challenges and clinical implications. World Psychiatry 2023;22:4-24.
6. Agrawal A, Bulik CM, Abebe DS et al. The Psychiatric Genomics Consortium: discoveries and directions. Lancet Psychiatry 2025;12:600-10.
7. Stewart R, Davis K. "Big data" in mental health research: current status and emerging possibilities. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2016;51:1055-72.
8. Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K et al. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. Psychiatry Clin Neurosci 2022;76:1-14.
9. Newson JJ, Bala J, Giedd JN et al. Leveraging big data for causal understanding in mental health: a research framework. Front Psychiatry 2024;15:1337740.
10. Monteith S, Glenn T, Geddes J et al. Big data are coming to psychiatry: a general introduction. Int J Bipolar Disord 2015;3:21.
11. Ressler KJ, Williams LM. Big data in psychiatry: multiomics, neuroimaging, computational modeling, and digital phenotyping. Neuropsychopharmacology 2021;46:1-2.
12. De Mauro A, Greco M, Grimaldi M. A formal definition of Big Data based on its essential features. Library Review 2016;65:122-35.
13. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM et al. A manifesto for reproducible science. Nat Hum Behav 2017;1:0021.
14. Risch N, Herrell R, Lehner T et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. JAMA 2009;301:2462-71.
15. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. Nat Rev Neurosci 2013;14:365-76.
16. Allen NE, Lacey B, Lawlor DA et al. Prospective study design and data analysis in UK Biobank. Sci Transl Med 2024;16:eadf4428.
17. Salazar de Pablo G, Studerus E, Vaquerizo-Serrano J et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualized prediction models for clinical practice. Schizophr Bull 2021;47:284-97.
18. Comai S, Manchia M, Bosia M et al. Moving toward precision and personalized treatment strategies in psychiatry. Int J Neuropsychopharmacol 2025;28:pyaf025.
19. Kas MJH, Penninx BWJH, Knudsen GM et al. Precision psychiatry roadmap: towards a biology-informed framework for mental disorders. Mol Psychiatry 2025;30:3846-55.
20. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet 2014;383:999-1008.
21. Scala JJ, Ganz AB, Snyder MP. Precision medicine approaches to mental health care. Physiology 2023;38:82-98.
22. Andreasen NC. DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. Schizophr Bull 2006;33:108-12.
23. Torrey EF. Did the Human Genome Project affect research on schizophrenia? Psychiatry Res 2024;333:115691.
24. Insel TR. Healing: our path from mental illness to mental health. London: Penguin, 2022.
25. McDonald S, Quinn F, Vieira R et al. The state of the art and future opportunities for using longitudinal n-of-1 methods in health behaviour research: a systematic literature overview. Health Psychol Rev 2017;11:307-23.
26. Schwartz M, Wiggins O. Science, humanism, and the nature of medical practice: a phenomenological view. Perspect Biol Med 1985;28:331-61.
27. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. Genome Med 2020;12:44.
28. Murray GK, Lin T, Austin J et al. Could polygenic risk scores be useful in psychiatry?: A review. JAMA Psychiatry 2021;78:210-9.
29. Klerman GL. The National Institute of Mental Health -Epidemiologic Catchment Area (NIMH-ECA) program. Background, preliminary findings and implications. Soc Psychiatry 1986;21:159-66.
30. Kessler RC, Ustün TB (eds). The WHO World Mental Health Surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
31. Scott KM, de Jonge P, Stein DJ et al (eds). Mental disorders around the world: facts and figures from the WHO World Mental Health Surveys. Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
32. ten Have M, Tuithof M, Van Dorsselaer S et al. Prevalence and trends of common mental disorders from 2007-2009 to 2019-2022: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Studies (NEMESIS), including comparison of prevalence rates before vs. during the COVID-19 pandemic. World Psychiatry 2023;22:275-85.
33. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. Science 1996;274:740-3.
34. GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020;396:1135-59.
35. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry 2022;9:137-50.
36. Horsdal HT, Pedersen MG, Schullehner J et al. Perspectives on environment and health research in Denmark. Scand J Public Health 2024;52:741-51.
37. Laugesen K, Ludvigsson JF, Schmidt M et al. Nordic health registry-based research: a review of health care systems and key registries. Clin Epidemiol 2021;13:533-54.
38. Kessler RC, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Int J Method Psychiatr Res 2004;13:93-121.
39. Knäuper B, Cannell CF, Schwarz N et al. Improving accuracy of major depression age-of-onset reports in the US National Comorbidity Survey. Int J Meth Psychiatr Res 2006;8:39-48.
40. Shiffman J, Shawar YR. Strengthening accountability of the global health metrics enterprise. Lancet 2020;395:1452-6.
41. Neufeld SAS. Are global estimates of minimally adequate treatment for major depressive disorder based on minimally adequate data? Lancet Psychiatry 2024;11:950-1.
42. Salomon JA. New disability weights for the global burden of disease. Bull World Health Organ 2010;88:879.
43. Salomon JA, Vos T, Hogan DR et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2129-43.
44. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A et al. Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. Lancet Global Health 2015;3:e712-23.
45. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. Lancet Psychiatry 2016;3:171-8.

46. Weye N, Christensen MK, Momen NC et al. The Global Burden of Disease methodology has been good for mental disorders: but not good enough. Can J Psychiatry 2020;65:102-3.
47. Vigo D, Jones L, Atun R et al. The true global disease burden of mental illness: still elusive. Lancet Psychiatry 2022;9:98-100.
48. Casella CB, Kousoulis AA, Kohrt BA et al. Data gaps in prevalence rates of mental health conditions around the world: a retrospective analysis of nationally representative data. Lancet Glob Health 2025;13:e879-87.
49. Lee S, Tsang A, Ruscio AM et al. Implications of modifying the duration requirement of generalized anxiety disorder in developed and developing countries. Psychol Med 2009;39:1163-76.
50. McGrath JJ, Al-Hamzawi A, Alonso J et al. Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries. Lancet Psychiatry 2023;10:668-81.
51. Goodwin RD, Gorman JM. Psychopharmacologic treatment of generalized anxiety disorder and the risk of major depression. Am J Psychiatry 2002;159: 1935-7.
52. Kessler RC, Price RH. Primary prevention of secondary disorders: a proposal and agenda. Am J Community Psychol 1993;21:607-33.
53. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. Br J Psychiatry 2010;197:378-85.
54. Stein DJ, Nielsen K, Hartford A et al. Philosophy of psychiatry: theoretical advances and clinical implications. World Psychiatry 2024;23:215-32.
55. Navarro-Mateu F, Alonso J, Lim CCW et al. The association between psychotic experiences and disability: results from the WHO World Mental Health Surveys. Acta Psychiatr Scand 2017;136:74-84.
56. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. World Psychiatry 2018;17:121-2.
57. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. World Psychiatry 2020;19:269-93.
58. Stein DJ, Craske MG, Rothbaum BO et al. The clinical characterization of the adult patient with an anxiety or related disorder aimed at personalization of management. World Psychiatry 2021;20:336-56.
59. Stein DJ, Scott KM, de Jonge P et al. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. Dialogues Clin Neurosci 2017;19:127-36.
60. Kessler RC, Kazdin AE, Aguilar-Gaxiola S et al. Patterns and correlates of patient-reported helpfulness of treatment for common mental and substance use disorders in the WHO World Mental Health Surveys. World Psychiatry 2022;21:272-86.
61. Vigo DV, Stein DJ, Harris MG et al. Effective treatment for mental and substance use disorders in 21 countries. JAMA Psychiatry 2025;82:347-57.
62. Templ M, Meindl B, Kowarik A et al. Simulation of synthetic complex data: the R Package simPop. J Stat Soft 2017;79:10.
63. Savitsky TD, Williams MR, Gershunskaya J et al. Methods for combining probability and nonprobability samples under unknown overlaps. SiTns 2023;24:1-34.
64. Si Y, Wagner JR, Kessler RC. Probability, probability-based, and nonprobability surveys in psychiatric epidemiological research. JAMA Psychiatry 2026;83:298-305.
65. Wenz A, Keusch F. Increasing the acceptance of smartphone-based data collection. Public Opin Q 2023;87:357-88.
66. Struminskaya B, Lugtig P, Keusch F et al. Augmenting surveys with data from sensors and apps: opportunities and challenges. Soc Sci Comput Rev 2020; https://doi.org/10.1177/0894439320979951.
67. Boyd A, Golding J, Macleod J et al. Cohort profile: the 'children of the 90s' – the index offspring of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Int J Epidemiol 2013;42:111-27.
68. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish National Birth Cohort – its background, structure and aim. Scand J Public Health 2001;29:300-7.
69. Zar HJ, Barnett W, Myer L et al. Investigating the early-life determinants of illness in Africa: the Drakenstein Child Health Study. Thorax 2015;70:592-4.
70. Poulton R, Moffitt TE, Silva PA. The Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study: overview of the first 40 years, with an eye to the future. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2015;50:679-93.
71. Jaddoe VWV, Van Duijn CM, Franco OH et al. The Generation R Study: design and cohort update 2012. Eur J Epidemiol 2012;27:739-56.
72. Volkow ND, Gordon JA, Bianchi DW et al. The HEALthy Brain and Child Development Study (HBCD): NIH collaboration to understand the impacts of prenatal and early life experiences on brain development. Dev Cogn Neurosci 2024;69:101423.
73. Magnus P, Birke C, Vejrup K et al. Cohort profile update: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). Int J Epidemiol 2016;45:382-8.
74. Casey BJ, Cannonier T, Conley MI et al. The Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study: imaging acquisition across 21 sites. Dev Cogn Neurosci 2018;32:43-54.
75. Salum GA, Gadelha A, Pan PM et al. High risk cohort study for psychiatric disorders in childhood: rationale, design, methods and preliminary results. Int J Methods Psychiatr Res 2015;24:58-73.
76. Calkins ME, Merikangas KR, Moore TM et al. The Philadelphia Neurodevelopmental Cohort: constructing a deep phenotyping collaborative. Child Psychol Psychiatry 2015;56:1356-69.
77. 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.
78. Penninx BWJH, Eikelenboom M, Giltay EJ et al. Cohort profile of the longitudinal Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) on etiology, course and consequences of depressive and anxiety disorders. J Affect Disord 2021;287:69-77.
79. Martin J, Tilling K, Hubbard L et al. Association of genetic risk for schizophrenia with nonparticipation over time in a population-based cohort study. Am J Epidemiol 2016;183:1149-58.
80. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy. Neurosci Biobehav Rev 2020;117:26-64.
81. Neumann A, Sammallahti S, Cosin-Tomas M et al. Epigenetic timing effects on child developmental outcomes: a longitudinal meta-regression of findings from the Pregnancy And Childhood Epigenetics Consortium. Genome Med 2025;17:39.
82. Alex AM, Buss C, Davis EP et al. Genetic influences on the developing young brain and risk for neuropsychiatric disorders. Biol Psychiatry 2023; 93:905-20.
83. Grimes PZ, Adams MJ, Thng G et al. Genetic architectures of adolescent depression trajectories in 2 longitudinal population cohorts. JAMA Psychiatry 2024;81:807-16.
84. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. Dialogues Clin Neurosci 2018; 20:63-73.
85. Çakici N, Sutterland AL, Penninx BWJH et al. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. Brain Behav Immun 2020; 88:547-58.
86. Power C, Kuh D, Morton S. From developmental origins of adult disease to life course research on adult disease and aging: insights from birth cohort studies. Annu Rev Public Health 2013;34:7-28.
87. Penninx BWJH, Lamers F, Jansen R et al. Immuno-metabolic depression: from concept to implementation. Lancet Reg Health Eur 2025;48:101166.
88. Verduijn J, Verhoeven JE, Milaneschi Y et al. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. BMC Med 2017;15:215.
89. Miller AH, Berk M, Bloch G et al. Advancing precision psychiatry and targeted treatments: insights from immunopsychiatry. Brain Behav Immun 2025;125:319-29.
90. Polemiti E, Hese S, Schepanski K et al. How does the macroenvironment influence brain and behaviour – a review of current status and future perspectives. Mol Psychiatry 2024;29:3268-86.
91. Vaidya N, Marquand AF, Nees F et al. The impact of psychosocial adversity on brain and behaviour: an overview of existing knowledge and directions for future research. Mol Psychiatry 2024;29:3245-67.
92. Bronfenbrenner U. Toward an experimental ecology of human development. Am Psychol 1977;32:513-31.
93. Engel G. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science 1977;196:129-36.
94. McHugh PR, Slavney PR. The perspectives of psychiatry, 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.
95. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. World Psychiatry 2023;22:236-62.
96. Shafiei G, Esper N, Hoffmann M et al. Reproducible brain charts: an open data resource for mapping brain development and its associations with mental health. bioRxiv 2025;2025.02.24.639850.
97. Van Genugten CR, Thong MSY, van Ballegooijen W et al. Beyond the current state of just-in-time adaptive interventions in mental health: a qualitative systematic review. Front Digit Health 2025;7:1460167.
98. Cordero M, Golding J. The importance of birth cohort studies to low and middle income countries. Psychol Health Med 2024;29:1094-101.
99. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K et al. Data resource profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Int J Epidemiol 2015;44:827-36.
100. Vaci N, Liu Q, Kormilitzin A et al. Natural language processing for structuring clinical text data on depression using UK-CRIS. Evid Based Mental Health 2020;23:21-6.
101. Chishtie J, Sapiro N, Wiebe N et al. Use of Epic electronic health record system for health care research: scoping review. J Med Internet Res 2023; 25:e51003.

102. Blak B, Thompson M, Dattani H et al. Generalisability of The Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. J Innov Health Inform 2011;19:251-5.
103. Zhang Y, Tayarani M, Al'Aref SJ et al. Using electronic health records for population health sciences: a case study to evaluate the associations between changes in left ventricular ejection fraction and the built environment. JAMIA Open 2020;3:386-94.
104. Lewis CC, Boyd M, Puspitasari A et al. Implementing measurement-based care in behavioral health: a review. JAMA Psychiatry 2019;76:324-35.
105. De Jong K, Conijn JM, Gallagher RAV et al. Using progress feedback to improve outcomes and reduce drop-out, treatment duration, and deterioration: a multilevel meta-analysis. Clin Psychol Rev 2021;85:102002.
106. O'Connor EA, Perdue LA, Coppola EL et al. Depression and suicide risk screening: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2023;329:2068-85.
107. Bentley KH, Kennedy CJ, Khadse PN et al. Clinician suicide risk assessment for prediction of suicide attempt in a large health care system. JAMA Psychiatry 2025;82:599-608.
108. Davis KAS, Bashford O, Jewell A et al. Using data linkage to electronic patient records to assess the validity of selected mental health diagnoses in English Hospital Episode Statistics (HES). PLoS One 2018;13:e0195002.
109. David W. Interoperability and standardization challenges in health information exchange. J Health Med Informat 2024;15:515.
110. Murphy SN, Weber G, Mendis M et al. Serving the enterprise and beyond with informatics for integrating biology and the bedside (i2b2). J Am Med Inform Assoc 2010;17:124-30.
111. Fleurence RL, Curtis LH, Califf RM et al. Launching PCORnet, a national patient-centered clinical research network. J Am Med Inform Assoc 2014; 21:578-82.
112. Mandel JC, Kreda DA, Mandl KD et al. SMART on FHIR: a standards-based, interoperable apps platform for electronic health records. J Am Med Inform Assoc 2016;23:899-908.
113. Hripcsak G, Duke JD, Shah NH et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. Stud Health Technol Inform 2015;216:574-8.
114. US Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation. Harmonization of various common data models and open standards for evidence generation. https://aspe.hhs.gov.
115. Walsh CG, Ripperger MA, Hu Y et al. Development and multi-site external validation of a generalizable risk prediction model for bipolar disorder. Transl Psychiatry 2024;14:58.
116. Li T, Sahu AK, Talwalkar A et al. Federated Learning: challenges, methods, and future directions. IEEE Sign Proc Mag 2020;37:50-60.
117. McKenzie A, Burdett H, Croak B et al. Adjustment disorder in the Armed Forces: a systematic review. J Ment Health 2023;32:962-84.
118. Torralbo A, Davitte JM, Croteau-Chonka DC et al. A computational framework for defining and validating reproducible phenotyping algorithms of 313 diseases in the UK Biobank. Sci Rep 2025;15:24607.
119. Knight P, Jobe NI, Duan R. Fast and robust invariant generalized linear models. arXiv 2025; 2503.02611v1.
120. Svensson E, Rogvin M, Hultman CM et al. Schizophrenia susceptibility and age of diagnosis – A frailty approach. Schizophr Res 2013;147:140-6.
121. Molstrom IM, Nordgaard J, Urfer-Parnas A et al. The prognosis of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis with meta-regression of 20-year follow-up studies. Schizophr Res 2022;250:152-63.
122. Leung DYP, Mak YW, Leung SF et al. Measurement invariances of the PHQ-9 across gender and age groups in Chinese adolescents. Asia Pac Psychiatry 2020;12:e12381.
123. Zhu T, Kou R, Mu D et al. Predicting conversion from unipolar depression to bipolar disorder and schizophrenia: a 10-year retrospective cohort study on 12,182 inpatients. Depress Anxiety 2025;2025:4048082.
124. Hansen L, Bernstorff M, Enevoldsen K et al. Predicting diagnostic progression to schizophrenia or bipolar disorder via machine learning. JAMA Psychiatry 2025;82:459-69.
125. Hasin DS, Wall MM, Choi CJ et al. State cannabis legalization and cannabis use disorder in the US Veterans Health Administration, 2005 to 2019. JAMA Psychiatry 2023;80:380-8.
126. Stevenson B, Wolfers J. Bargaining in the shadow of the law: divorce laws and family distress. Q J Economics 2006;121:267-88.
127. Zangani C, Ostinelli EG, Smith KA et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the global delivery of mental health services and telemental health: systematic review. JMIR Ment Health 2022;9:e38600.
128. Yardley E, Davis A, Eldridge C et al. Data-driven exploration of National Health Service Talking Therapies care pathways using process mining: retrospective cohort study. JMIR Ment Health 2024;11:e53894.
129. Misdrahi D, Dupuy M, Dansou Y et al. Predictors of medication adherence in a large 1-year prospective cohort of individuals with schizophrenia: insights from the multicentric FACE-SZ dataset. Transl Psychiatry 2023;13:341.
130. Lima Constantino J, Godschalk M, van Dalfsen JH et al. Demographic and clinical predictors of response and remission in the treatment of major depressive disorder with ketamine and esketamine: a systematic review. Psychiatry Res 2025;345:116355.
131. George R, Krishnan V, Talbot D et al. Examining the clinical effectiveness of continuation and maintenance electroconvulsive therapy in schizophrenia. Asian J Psychiatr 2024;92:103895.
132. De Cates AN, Harmer CJ, Harrison PJ et al. Association between a selective 5-HT4 receptor agonist and incidence of major depressive disorder: emulated target trial. Br J Psychiatry 2024;225:371-8.
133. Scott J, Iorfino F, Capon W et al. Staging 2.0: refining transdiagnostic clinical staging frameworks to enhance reliability and utility for youth mental health. Lancet Psychiatry 2024;11:461-71.
134. Hernán MA, Alonso A, Logan R et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. Epidemiology 2008;19:766-79.
135. Hernán M, Robins JM. Causal inference: what if, 1st ed. Boca Raton: Taylor and Francis, 2023.
136. Bergeaud A, Jaffe AB, Papanikolaou D. Natural language processing and innovation research. NBER Working Paper 33821, 2025.
137. Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016;183:758-64.
138. Ross EL, Bossarte RM, Dobscha SK et al. Estimated average treatment effect of psychiatric hospitalization in patients with suicidal behaviors: a precision treatment analysis. JAMA Psychiatry 2024;81:135-43.
139. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S. Estimating treatment effects from observational data – Calling it a target trial does not make it one. JAMA Psychiatry 2025;82:633-4.
140. Szmulewicz AG. Target trial emulation in psychiatry: a call for more rigorous observational analyses. Lancet Psychiatry 2024;11:492-4.
141. Newby D, Taylor N, Joyce DW et al. Optimising the use of electronic medical records for large scale research in psychiatry. Transl Psychiatry 2024;14:232.
142. Grzenda A, Widge AS. Electronic health records and stratified psychiatry: bridge to precision treatment? Neuropsychopharmacology 2024;49:285-90.
143. Gandhi AP, Soundappan K. Perception towards electronic health records & uptake of digital health IDs among the urban residents in northern India: a mixed methods study. Indian J Med Res 2024;160:51-60.
144. Linardon J, Chen K, Gajjar S et al. Smartphone digital phenotyping in mental health disorders: a review of raw sensors utilized, machine learning processing pipelines, and derived behavioral features. Psychiatry Res 2025; 348:116483.
145. Bufano P, Laurino M, Said S et al. Digital phenotyping for monitoring mental disorders: systematic review. J Med Internet Res 2023;25:e46778.
146. Leaning IE, Ikani N, Savage HS et al. From smartphone data to clinically relevant predictions: a systematic review of digital phenotyping methods in depression. Neurosci Biobehav Rev 2024;158:105541.
147. Torous J, Linardon J, Goldberg SB et al. The evolving field of digital mental health: current evidence and implementation issues for smartphone apps, generative artificial intelligence, and virtual reality. World Psychiatry 2025; 24:156-74.
148. Currey D, Torous J. Increasing the value of digital phenotyping through reducing missingness: a retrospective review and analysis of prior studies. BMJ Ment Health 2023;26:e300718.
149. Akre S, Seok D, Douglas C et al. Advancing digital sensing in mental health research. NPJ Digit Med 2024;7:362.
150. Cohen A, Naslund JA, Chang S et al. Relapse prediction in schizophrenia with smartphone digital phenotyping during COVID-19: a prospective, three-site, two-country, longitudinal study. Schizophrenia 2023;9:6.
151. Hau C, Xia W, Ryan S et al. Smartphone monitoring and digital phenotyping apps for schizophrenia: a review of the academic literature. Schizophr Res 2025;281:237-48.
152. Ranjan T, Melcher J, Keshavan M et al. Longitudinal symptom changes and association with home time in people with schizophrenia: an observational digital phenotyping study. Schizophr Res 2022;243:64-9.
153. Scheffer M, Bockting CL, Borsboom D et al. A dynamical systems view of psychiatric disorders – practical implications: a review. JAMA Psychiatry 2024;81:624-30.
154. Hammelrath L, Rane R, Brose A et al. Towards just-in-time adaptive interventions – Moment-to-moment prediction of negative affect in internalizing disorders using digital phenotyping. PsyArXiv 2025; https://doi.org/10.31234/osf.io/3da7j_v1.
155. Calvert E, Cipriani M, Chen K et al. Evaluating clinical outcomes for anxiety and depression: a real-world comparison of the digital clinic and primary care. J Affect Disord 2025;377:275-83.
156. Shen FX, Baum ML, Martinez-Martin N et al. Returning individual research results from digital phenotyping in psychiatry. Am J Bioethics 2024;24:69-90.

157. Torous J, Chan S, Luo J et al. Clinical informatics in psychiatric training: preparing today's trainees for the already present future. Acad Psychiatry 2018;42:694-7.
158. Vaidyam A, Halamka J, Torous J. Enabling research and clinical use of patient-generated health data (the mindLAMP Platform): digital phenotyping study. JMIR Mhealth Uhealth 2022;10:e30557.
159. Zantvoort K, Nacke B, Görlich D et al. Estimation of minimal data sets sizes for machine learning predictions in digital mental health interventions. NPJ Digit Med 2024;7:361.
160. Erturk E, Kamran F, Abbaspourazad S et al. Beyond sensor data: foundation models of behavioral data from wearables improve health predictions. arXiv 2025;2507.00191.
161. Perret S, Alon N, Carpenter-Song E et al. Standardizing the role of a digital navigator in behavioural health: a systematic review. Lancet Digit Health 2023;5:e925-32.
162. Wigman JTW, Ching AE, Chung Y et al. Digital health technologies in the Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia Program. Schizophrenia 2025;11:83.
163. Lu B, Chen X, Xavier Castellanos F et al. The power of many brains: catalyzing neuropsychiatric discovery through open neuroimaging data and large-scale collaboration. Sci Bull 2024;69:1536-55.
164. Grasby KL, Jahanshad N, Painter JN et al. The genetic architecture of the human cerebral cortex. Science 2020;367:eaay6690.
165. García-Marín LM, Campos AI, Diaz-Torres S et al. Genomic analysis of intracranial and subcortical brain volumes yields polygenic scores accounting for variation across ancestries. Nat Genet 2024;56:2333-44.
166. Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. Nature 2022;603:654-60.
167. Koshiyama D, Miura K, Nemoto K et al. Neuroimaging studies within Cognitive Genetics Collaborative Research Organization aiming to replicate and extend works of ENIGMA. Hum Brain Mapp 2022;43:182-93.
168. Cheon E, Bearden CE, Sun D et al. Cross disorder comparisons of brain structure in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, and 22q11.2 deletion syndrome: a review of ENIGMA findings. Psychiatry Clin Neurosci 2022;76:140-61.
169. Radonjić NV, Hess JL, Rovira P et al. Structural brain imaging studies offer clues about the effects of the shared genetic etiology among neuropsychiatric disorders. Mol Psychiatry 2021;26:2101-10.
170. Boedhoe PSW, Van Rooij D, Hoogman M et al. Subcortical brain volume, regional cortical thickness, and cortical surface area across disorders: findings from the ENIGMA ADHD, ASD, and OCD Working Groups. Am J Psychiatry 2020;177:834-43.
171. Mooney MA, Hermosillo RJM, Feczko E et al. Cumulative effects of resting-state connectivity across all brain networks significantly correlate with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. J Neurosci 2024;44: e1202232023.
172. Ing A, Sämann PG, Chu C et al. Identification of neurobehavioural symptom groups based on shared brain mechanisms. Nat Hum Behav 2019;3:1306-18.
173. Mufford MS, Stein DJ, Dalvie S et al. Neuroimaging genomics in psychiatry – a translational approach. Genome Med 2017;9:102.
174. Dall'Aglio L, Johanson SU, Mallard T, et al. Psychiatric neuroimaging at a crossroads: insights from psychiatric genetics. Develop Cogn Neurosci 2024;70:101443.
175. Patel Y, Shin J, Abé C et al. Virtual ontogeny of cortical growth preceding mental illness. Biol Psychiatry 2022;92:299-313.
176. Ottino-González J, Garavan H, ENIGMA-Addiction and IMAGEN consortiums. Brain structural covariance network differences in adults with alcohol dependence and heavy-drinking adolescents. Addiction 2022;117:1312-25.
177. Ottino-González J, Cupertino RB, Cao Z et al. Brain structural covariance network features are robust markers of early heavy alcohol use. Addiction 2024;119:113-24.
178. Bethlehem RAI, Seidlitz J, White SR et al. Brain charts for the human lifespan. Nature 2022;604:525-33.
179. Fraza C, Rutherford S, Bučková BR et al. The promise of quantifying individual risk for brain disorders through normative modeling, a narrative review. Neurosci Biobehav Rev 2025;176:106284.
180. Insel TR, Quirion R. Psychiatry as a clinical neuroscience discipline. JAMA 2005;294:2221-4.
181. Temel Y, Hescham SA, Jahanshahi A et al. Neuromodulation in psychiatric disorders. Int Rev Neurobiol 2012;107:283-314.
182. Brooks S, Stein DJ. Psychotherapy and neuroimaging in anxiety and related disorders. Dialogues Clin Neurosci 2015;17:287-93.
183. Segal A, Tiego J, Parkes L et al. Embracing variability in the search for biological mechanisms of psychiatric illness. Trends Cogn Sci 2025;29:85-99.
184. Segal A, Parkes L, Aquino K et al. Regional, circuit and network heterogeneity of brain abnormalities in psychiatric disorders. Nat Neurosci 2023; 26:1613-29.
185. Weinberger DR, Radulescu E. Finding the elusive psychiatric "lesion" with 21st-century neuroanatomy: a note of caution. Am J Psychiatry 2016;173:27-33.
186. Roalf DR, Figee M, Oathes DJ. Elevating the field for applying neuroimaging to individual patients in psychiatry. Transl Psychiatry 2024;14:87.
187. Henderson TA, Van Lierop MJ, McLean M et al. Functional neuroimaging in psychiatry – Aiding in diagnosis and guiding treatment. What the American Psychiatric Association does not know. Front Psychiatry 2020;11:276.
188. Abate F, Adu-Amankwah A, Ae-Ngibise KA et al. UNITY: a low-field magnetic resonance neuroimaging initiative to characterize neurodevelopment in low and middle-income settings. Develop Cogn Neurosci 2024;69:101397.
189. Williams LM, Whitfield Gabrieli S. Neuroimaging for precision medicine in psychiatry. Neuropsychopharmacology 2025;50:246-57.
190. Scangos KW, State MW, Miller AH et al. New and emerging approaches to treat psychiatric disorders. Nat Med 2023;29:317-33.
191. Smith SM, Nichols TE. Statistical challenges in "Big Data" human neuroimaging. Neuron 2018;97:263-8.
192. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS et al. Genome-wide association studies. Nat Rev Methods Primers 2021;1:59.
193. Hofmeister RJ, Ribeiro DM, Rubinacci S et al. Accurate rare variant phasing of whole-genome and whole-exome sequencing data in the UK Biobank. Nat Genet 2023;55:1243-9.
194. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM et al. Psychiatric genomics: an update and an agenda. Am J Psychiatry 2018;175:15-27.
195. Grove J, Ripke S, Als TD et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. Nat Genet 2019;51:431-44.
196. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. Nat Genet 2023;55:198-208.
197. Friligkou E, Løkhammer S, Cabrera-Mendoza B et al. Gene discovery and biological insights into anxiety disorders from a large-scale multi-ancestry genome-wide association study. Nat Genet 2024;56:2036-45.
198. Hatoum AS, Colbert SMC, Johnson EC et al. Multivariate genome-wide association meta-analysis of over 1 million subjects identifies loci underlying multiple substance use disorders. Nat Ment Health 2023;1:210-23.
199. Nievergelt CM, Maihofer AX, Atkinson EG et al. Genome-wide association analyses identify 95 risk loci and provide insights into the neurobiology of post-traumatic stress disorder. Nat Genet 2024;56:792-808.
200. O'Connell KS, Koromina M, van der Veen T et al. Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder. Nature 2025;639:968-75.
201. Strom NI, Gerring ZF, Galimberti M et al. Genome-wide analyses identify 30 loci associated with obsessive-compulsive disorder. Nat Genet 2025;57: 1389-401.
202. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature 2022;604:502-8.
203. Kappel DB, Legge SE, Hubbard L et al. Genomic stratification of clozapine prescription patterns using schizophrenia polygenic scores. Biol Psychiatry 2023;93:149-56.
204. Pedersen CB, Bybjerg-Grauholm J, Pedersen MG et al. The iPSYCH2012 case-cohort sample: new directions for unravelling genetic and environmental architectures of severe mental disorders. Mol Psychiatry 2018;23:6-14.
205. The All of Us Research Program Investigators. The "All of Us" Research Program. N Engl J Med 2019;381:668-76.
206. Gaziano JM, Concato J, Brophy M et al. Million Veteran Program: a mega-biobank to study genetic influences on health and disease. J Clin Epidemiol 2016;70:214-23.
207. Sealock JM, Lee YH, Moscati A et al. Use of the PsycheMERGE network to investigate the association between depression polygenic scores and white blood cell count. JAMA Psychiatry 2021;78:1365-74.
208. Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY et al. Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. Nature 2023;622: 775-83.
209. Walters RG, Millwood IY, Lin K et al. Genotyping and population characteristics of the China Kadoorie Biobank. Cell Genomics 2023;3:100361.
210. Kępińska AP, Johnson JS, Huckins LM. Open science practices in psychiatric genetics: a primer. Biol Psychiatry Glob Open Sci 2024;4:110-9.
211. Matthews LJ, Turkheimer E. Three legs of the missing heritability problem. Stud Hist Philos Sci 2022;93:183-91.
212. Adams MJ, Streit F, Meng X et al. Trans-ancestry genome-wide study of depression identifies 697 associations implicating cell types and pharmacotherapies. Cell 2025;188:640-52.e9.
213. Leffa DT, Caye A, Belangero SI et al. The synergistic effect of genetic and environmental factors in the development of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents. Dev Psychopathol 2024;36:1134-44.
214. Border R, O'Rourke S, de Candia T et al. Assortative mating biases marker-based heritability estimators. Nat Commun 2022;13:660.

215. Howe LJ, Nivard MG, Morris TT et al. Within-sibship genome-wide association analyses decrease bias in estimates of direct genetic effects. Nat Genet 2022;54:581-92.
216. Van Der Meer D, Hindley G, Shadrin AA et al. Mapping the genetic landscape of psychiatric disorders with the MiXeR toolset. Biol Psychiatry 2025;98:455-65.
217. Trost B, Thiruvahindrapuram B, Chan AJS et al. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. Cell 2022; 185:4409-27.e18.
218. Liu D, Meyer D, Fennessy B et al. Schizophrenia risk conferred by rare protein-truncating variants is conserved across diverse human populations. Nat Genet 2023;55:369-76.
219. Derks EM, Thorp JG, Gerring ZF. Ten challenges for clinical translation in psychiatric genetics. Nat Genet 2022;54:1457-65.
220. Grotzinger AD, Mallard TT, Akingbuwa WA et al. Genetic architecture of 11 major psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic and molecular genetic levels of analysis. Nat Genet 2022;54:548-59.
221. Bergstedt J, Pasman JA, Ma Z et al. Distinct genomic signatures and modifiable risk factors underly the comorbidity between major depressive disorder and cardiovascular disease. medRxiv 2024;2023.09.01.23294931.
222. Grotzinger AD, Rhemtulla M, de Vlaming R et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. Nat Hum Behav 2019;3:513-25.
223. Gamazon ER, Wheeler HE, Shah KP et al. A gene-based association method for mapping traits using reference transcriptome data. Nat Genet 2015;47:1091-8.
224. Gamazon ER, Zwinderman AH, Cox NJ et al. Multi-tissue transcriptome analyses identify genetic mechanisms underlying neuropsychiatric traits. Nat Genet 2019;51:933-40.
225. Gusev A, Ko A, Shi H et al. Integrative approaches for large-scale transcriptome-wide association studies. Nat Genet 2016;48:245-52.
226. Siletti K, Hodge R, Mossi Albiach A et al. Transcriptomic diversity of cell types across the adult human brain. Science 2023;382:eadd7046.
227. Duncan LE, Li T, Salem M et al. Mapping the cellular etiology of schizophrenia and complex brain phenotypes. Nat Neurosci 2025;28:248-58.
228. Roberts E, Howell S, Evans DG. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. Breast 2023;67:71-7.
229. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. PLoS Genet 2013;9:e1003348.
230. Palk AC, Dalvie S, de Vries J et al. Potential use of clinical polygenic risk scores in psychiatry – ethical implications and communicating high polygenic risk. Philos Ethics Humanit Med 2019;14:4.
231. Pingault J, Allegrini AG, Odigie T et al. Research Review: How to interpret associations between polygenic scores, environmental risks, and phenotypes. Child Psychol Psychiatry 2022;63:1125-39.
232. Sertkaya A, Birkenbach A, Berlind A et al. Examination of clinical trial costs and barriers for drug development. Washington: US Department of Health and Human Services, 2014.
233. King EA, Davis JW, Degner JF. Are drug targets with genetic support twice as likely to be approved? Revised estimates of the impact of genetic support for drug mechanisms on the probability of drug approval. PLoS Genet 2019; 15:e1008489.
234. Akbari P, Gilani A, Sosina O et al. Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. Science 2021;373: eabf8683.
235. Reay WR, Cairns MJ. Advancing the use of genome-wide association studies for drug repurposing. Nat Rev Genet 2021;22:658-71.
236. Pardiñas AF, Owen MJ, Walters JTR. Pharmacogenomics: a road ahead for precision medicine in psychiatry. Neuron 2021;109:3914-29.
237. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. Pharmacopsychiatry 2021;54:5-17.
238. Virelli CR, Mohiuddin AG, Kennedy JL. Barriers to clinical adoption of pharmacogenomic testing in psychiatry: a critical analysis. Transl Psychiatry 2021;1:509.
239. Islam F, Hain D, Lewis D et al. Pharmacogenomics of clozapine-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis. Pharmacogenomics J 2022;22:230-40.
240. Palumbo S, Mariotti V, Pellegrini S. A narrative review on pharmacogenomics in psychiatry: scientific definitions, principles, and practical resources. J Clin Psychopharmacol 2024;44:49-56.
241. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants. Clin Pharmacol Ther 2023;114:51-68.
242. Tesfamicael KG, Zhao L, Fernández-Rodríguez R et al. Efficacy and safety of pharmacogenomic-guided antidepressant prescribing in patients with depression: an umbrella review and updated meta-analysis. Front Psychiatry 2024;15:1276410.
243. Grant CW, Delaney K, Jackson LE et al. Comprehensive characterization of antidepressant pharmacogenetics: a systematic review of studies in major depressive disorder. Clin Transl Sci 2025;18:e70255.
244. Hicks JK, Bishop JR, Gammal RS et al. A call for clear and consistent communications regarding the role of pharmacogenetics in antidepressant pharmacotherapy. Clin Pharmacol Ther 2020;107:50-2.
245. Fried EI, Coomans F, Lorenzo-Luaces L. The 341 737 ways of qualifying for the melancholic specifier. Lancet Psychiatry 2020;7:479-80.
246. Adams MJ, Thorp JG, Jermy BS et al. Genome-wide meta-analysis of ascertainment and symptom structures of major depression in case-enriched and community cohorts. Psychol Med 2024;54:3459-68.
247. Li S, Carss KJ, Halldorsson BV et al. Whole-genome sequencing of half-a-million UK Biobank participants. medRxiv 2023;2023.12.06.23299426.
248. The All of Us Research Program Genomics Investigators. Genomic data in the All of Us Research Program. Nature 2024;627:340-6.
249. Brennand KJ, Simone A, Tran N et al. Modeling psychiatric disorders at the cellular and network levels. Mol Psychiatry 2012;17:1239-53.
250. Dixon TA, Muotri AR. Advancing preclinical models of psychiatric disorders with human brain organoid cultures. Mol Psychiatry 2023;28:83-95.
251. Lamothe H, Schreiweis C, Mondragón-González LS et al. The Sapap3−/− mouse reconsidered as a comorbid model expressing a spectrum of pathological repetitive behaviours. Transl Psychiatry 2023;13:26.
252. Popejoy AB, Fullerton SM. Genomics is failing on diversity. Nature 2016; 538:161-4.
253. Baumeister H, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. J Affect Disord 2012;139:126-40.
254. Kessler RC, Van Loo HM, Wardenaar KJ et al. Using patient self-reports to study heterogeneity of treatment effects in major depressive disorder. Epidemiol Psychiatr Sci 2017;26:22-36.
255. Toyomoto R, Sakata M, Yoshida K et al. Prognostic factors and effect modifiers for personalisation of internet-based cognitive behavioural therapy among university students with subthreshold depression: a secondary analysis of a factorial trial. J Affect Disord 2023;322:156-62.
256. Benjet C, Zainal NH, Albor Y et al. A precision treatment model for internet-delivered cognitive behavioral therapy for anxiety and depression among university students: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2023;80:768-77.
257. Furukawa TA, Tajika A, Toyomoto R et al. Cognitive behavioral therapy skills via a smartphone app for subthreshold depression among adults in the community: the RESiLIENT randomized controlled trial. Nat Med 2025;31: 1830-9.
258. Cuijpers P, Harrer M, Furukawa TA. Innovations to improve outcomes and uptake of psychotherapies for mental disorders: a state-of-the-art review. World Psychiatry 2026;25:4-33.
259. Cohen ZD, DeRubeis RJ. Treatment selection in depression. Annu Rev Clin Psychol 2018;14:209-36.
260. Chekroud AM, Bondar J, Delgadillo J et al. The promise of machine learning in predicting treatment outcomes in psychiatry. World Psychiatry 2021; 20:154-70.
261. DeRubeis RJ, Cohen ZD, Forand NR et al. The Personalized Advantage Index: translating research on prediction into individualized treatment recommendations. A demonstration. PLoS One 2014;9:e83875.
262. Meinke C, Hornstein S, Schmidt J et al. Advancing the personalized advantage index (PAI): a systematic review and application in two large multi-site samples in anxiety disorders. Psychol Med 2024;54:4843-55.
263. Riley RD, Pate A, Dhiman P et al. Clinical prediction models and the multiverse of madness. BMC Med 2023;21:502.
264. Steyerberg EW. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating. Berlin: Springer, 2009.
265. Meehan AJ, Lewis SJ, Fazel S et al. Clinical prediction models in psychiatry: a systematic review of two decades of progress and challenges. Mol Psychiatry 2022;27:2700-8.
266. Stein DJ. Philosophy of psychopharmacology: smart pills, happy pills, and pepp pills. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
267. Aftab A, Stein DJ. Psychopharmacology and explanatory pluralism. JAMA Psychiatry 2022;79:522-3.
268. Wampold BE. How important are the common factors in psychotherapy? An update. World Psychiatry 2015;14:270-7.
269. Cuijpers P, Reijnders M, Huibers MJH. The role of common factors in psychotherapy outcomes. Annu Rev Clin Psychol 2019;15:207-31.
270. Watkins ER, Newbold A. Factorial designs help to understand how psychological therapy works. Front Psychiatry 2020;11:429.
271. Rahman A, Malik A, Sikander S et al. Cognitive behaviour therapy-based intervention by community health workers for mothers with depression and

their infants in rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2008;372:902-9.
272. Sakata M, Toyomoto R, Yoshida K et al. Components of smartphone cognitive-behavioural therapy for subthreshold depression among 1093 university students: a factorial trial. Evid Based Ment Health 2022;25:e18-25.
273. Watkins E, Newbold A, Tester-Jones M et al. Investigation of active ingredients within internet-delivered cognitive behavioral therapy for depression: a randomized optimization trial. JAMA Psychiatry 2023;80:942-51.
274. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.
275. UK National Collaborating Centre for Mental Health. NICE guidelines. www.rcpsych.ac.uk.
276. Nguyen T, Seiler N, Brown E et al. The effect of clinical practice guidelines on prescribing practice in mental health: a systematic review. Psychiatry Res 2020;284:112671.
277. Pereira VC, Silva SN, Carvalho VKS et al. Strategies for the implementation of clinical practice guidelines in public health: an overview of systematic reviews. Health Res Policy Sys 2022;20:13.
278. Baker R, Camosso-Stefinovic J, Gillies C et al. Tailored interventions to address determinants of practice. Cochrane Database Syst Rev 2015;4: CD005470.
279. Ivers N, Yogasingam S, Lacroix M et al. Audit and feedback: effects on professional practice. Cochrane Database Syst Rev 2025;3:CD000259.
280. Peters S, Sukumar K, Blanchard S et al. Trends in guideline implementation: an updated scoping review. Implement Sci 2022;17:50.
281. Deisenhofer AK, Barkham M, Beierl ET et al. Implementing precision methods in personalizing psychological therapies: barriers and possible ways forward. Behav Res Ther 2024;172:104443.
282. Stein DJ. Guidelines and algorithms for anxiety disorders: evidence-based excellence or garbage in, garbage out? Curr Psychiatry Rep 2006;8:253-5.
283. Setkowski K, Boogert K, Hoogendoorn AW et al. Guidelines improve patient outcomes in specialised mental health care: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2021;144:246-58.
284. Salzman C. The limited role of expert guidelines in teaching psychopharmacology. Acad Psychiatry 2005;29:176-9.
285. Osser DN. Guidelines, algorithms, and evidence-based psychopharmacology training for psychiatric residents. Acad Psychiatry 2005;29:180-6.
286. Cohen ZD, Delgadillo J, DeRubeis RJ. Personalized treatment approaches. In: Barkham M, Lutz W, Castonguay LG (eds). Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change, 7th ed. Hoboken: Wiley, 2021:673-703.
287. Baldwin H, Loebel-Davidsohn L, Oliver D et al. Real-world implementation of precision psychiatry: a systematic review of barriers and facilitators. Brain Sci 2022;12:934.
288. Nye A, Delgadillo J, Barkham M. Efficacy of personalized psychological interventions: a systematic review and meta-analysis. J Consult Clin Psychol 2023;91:389-97.
289. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018;391:1357-66.
290. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M et al. Psychological treatment of depression: a systematic overview of a 'Meta-Analytic Research Domain'. J Affect Disord 2023;335:141-51.
291. Harrer M, Miguel C, Van Ballegooijen W et al. Effectiveness of psychotherapy: synthesis of a "meta-analytic research domain" across world regions and 12 mental health problems. Psychol Bull 2025;151:600-67.
292. Cuijpers P, Miguel C, Papola D et al. From living systematic reviews to meta-analytical research domains. Evid Based Mental Health 2022;25:145-7.
293. Cuijpers P, Miguel C, Ciharova M et al. Absolute and relative outcomes of psychotherapies for eight mental disorders: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2024;23:267-75.
294. Cuijpers P, Ciharova M, Quero S et al. The contribution of "individual participant data" meta-analyses of psychotherapies for depression to the development of personalized treatments: a systematic review. J Pers Med 2022;12:93.
295. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. BMJ 2010;340:c221.
296. Furukawa Y, Sakata M, Yamamoto R et al. Components and delivery formats of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in adults: a systematic review and component network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2024; 81:357-65.
297. Pompoli A, Furukawa TA, Efthimiou O et al. Dismantling cognitive-behaviour therapy for panic disorder: a systematic review and component network meta-analysis. Psychol Med 2018;48:1945-53.
298. Coventry PA, Meader N, Melton H et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: systematic review and component network meta-analysis. PLoS Med 2020;17:e1003262.
299. Furukawa TA, Suganuma A, Ostinelli EG et al. Dismantling, optimising, and personalising internet cognitive behavioural therapy for depression: a systematic review and component network meta-analysis using individual participant data. Lancet Psychiatry 2021;8:500-11.
300. Fosso Wamba S, Akter S, Edwards A et al. How 'big data' can make big impact: findings from a systematic review and a longitudinal case study. Int J Prod Econ 2015;165:234-46.
301. Msaouel P. The big data paradox in clinical practice. Cancer Investig 2022; 40:567-76.
302. Quinn TP, Jacobs S, Senadeera M et al. The three ghosts of medical AI: can the black-box present deliver? Artif Intell Med 2022;124:102158.
303. Jahanshad N, Lenzini P, Bijsterbosch J. Current best practices and future opportunities for reproducible findings using large-scale neuroimaging in psychiatry. Neuropsychopharmacology 2025;50:37-51.
304. Koch E, Pardiñas AF, O'Connell KS et al. How real-world data can facilitate the development of precision medicine treatment in psychiatry. Biol Psychiatry 2024;96:543-51.
305. Schumann Y, Gocke A, Neumann JE. Computational methods for data integration and imputation of missing values in omics datasets. Proteomics 2025;25:e202400100.
306. Quinn TP, Hess JL, Marshe VS et al. A primer on the use of machine learning to distil knowledge from data in biological psychiatry. Mol Psychiatry 2024; 29:387-401.
307. Choi BC, Pak AW. Multidisciplinarity, interdisciplinarity and transdisciplinarity in health services research, services, education and policy: 1. Definitions, objectives, and evidence of effectiveness. Clin Invest Med 2006; 29:351-64.
308. Hammerton G, Munafò MR. Causal inference with observational data: the need for triangulation of evidence. Psychol Med 2021;51:563-78.
309. Lawlor DA, Tilling K, Davey SG. Triangulation in aetiological epidemiology. Int J Epidemiol 2016;45:1866-86.
310. Tornero-Costa R, Martinez-Millana A, Azzopardi-Muscat N et al. Methodological and quality flaws in the use of Artificial Intelligence in mental health research: systematic review. JMIR Ment Health 2023;10:e42045.
311. Kendler KS. Toward a philosophical structure for psychiatry. Am J Psychiatry 2005;162:433-40.
312. McClellan JM, Zoghbi AW, Buxbaum JD et al. An evolutionary perspective on complex neuropsychiatric disease. Neuron 2024;112:7-24.
313. Fusar-Poli P, Manchia M, Koutsouleris N et al. Ethical considerations for precision psychiatry: a roadmap for research and clinical practice. Eur Neuropsychopharmacol 2022;63:17-34.
314. Nesse RM. Evolutionary psychiatry: foundations, progress and challenges. World Psychiatry 2023;22:177-202.
315. Stein DJ, He Y, Phillips A et al. Global mental health and neuroscience: potential synergies. Lancet Psychiatry 2015;2:178-85.
316. Minnis H, Van Harmelen AL, Gajwani R et al. The bio-exposome: intracellular processes, stress physiology and the environment. Nat Mental Health 2024;2:132-40.
317. Royer J, Paquola C, Valk SL et al. Gradients of brain organization: smooth sailing from methods development to user community. Neuroinformatics 2024;22:623-34.
318. Abd-Alrazaq A, Alhuwail D, Schneider J et al. The performance of artificial intelligence-driven technologies in diagnosing mental disorders: an umbrella review. NPJ Digit Med 2022;5:87.
319. Waszczuk MA, Jonas KG, Bornovalova M et al. Dimensional and transdiagnostic phenotypes in psychiatric genome-wide association studies. Mol Psychiatry 2023;28:4943-53.
320. Genin K, Grote T, Wolfers T. Computational psychiatry and the evolving concept of a mental disorder. Synthese 2024;204:88.
321. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV et al. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. World Psychiatry 2022;21:393-414.
322. Sathyanarayanan A, Mueller TT, Ali Moni M et al. Multi-omics data integration methods and their applications in psychiatric disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2023;69:26-46.
323. Friston K. Computational psychiatry: from synapses to sentience. Mol Psychiatry 2023;28:256-68.
324. Koppe G, Meyer-Lindenberg A, Durstewitz D. Deep learning for small and big data in psychiatry. Neuropsychopharmacology 2021;46:176-90.
325. Grzenda A, Kraguljac NV, McDonald WM et al. Evaluating the machine learning literature: a primer and user's guide for psychiatrists. Am J Psychiatry 2021;178:715-29.

DOI:10.1002/wps.70113

La promesa de los big data: no me encasillen

Stein et al[1] ofrecen una oportuna visión general de las oportunidades y desafíos que plantea el surgimiento de los "big data". Puede resultar tentador, en tiempos de cambio, anunciar "el fin" de tal o cual práctica, pero los autores nos ofrecen un atlas meticulosamente elaborado de esta nueva frontera, delineando las áreas donde ofrece mayor potencial, así como aquellas donde debemos mantener nuestro enfoque firmemente arraigado en el terreno conocido. Aquí me centro en los "pilares fundamentales" de la producción de "big data": la calidad de los datos primarios y la vinculación de datos.

Con respecto a la calidad de los datos, dados los complejos procesos de producción involucrados en la creación de "big data", es improbable que los investigadores no directamente involucrados comprendan el significado real de los datos. Esto es preocupante, ya que una comprensión profunda de la calidad de los datos es la piedra angular de la validez de cualquier resultado. El conocimiento no garantiza la validez (la pregunta de investigación y la metodología deben ser sólidas), pero sin comprender cómo nuestros datos capturan nuestro objeto, no hay nada que podamos hacer posteriormente para aumentar la validez.

Dos características hacen que los "big data" sean particularmente difíciles de manejar: a) la participación de múltiples sitios u organizaciones en la recopilación de datos; y b) la presencia de numerosas variables multimodales.

Una ventaja clave de las encuestas o registros de alta calidad es la uniformidad de instrumentos y protocolos, lo que permite la recopilación y el análisis centralizados. Sin embargo, los diferentes sitios implican distintos equipos, entornos clínicos, prácticas culturales y, a veces, idiomas, lo que conlleva adaptaciones in situ que modifican la captura de datos, requiriendo complejos mecanismos de etiquetado, limpieza, imputación y control de calidad. Estos matices son poco comprendidos por los investigadores externos que pueden acceder al conjunto de datos final, pudiendo dar lugar a malentendidos fundamentales sobre el significado de las variables.

Además de las prácticas heterogéneas de captura de datos, las historias clínicas electrónicas (HCE) contienen múltiples dimensiones –p. ej., escalas, notas de texto, resultados de laboratorio, imágenes e información sobre la dispensación de medicamentos. Para que estos datos estén disponibles, se crean conjuntos de datos agrupados (muy) simplificados (p. ej., datos de alta hospitalaria, datos de facturación médica, datos de dispensación de medicamentos) que extraen un subconjunto mínimo de campos estandarizados (p. ej., código de diagnóstico CIE, fecha de ingreso y alta, nombre del medicamento recetado y dosis diaria). Es importante destacar que la información cualitativa o contradictoria contenida en otros campos permanece desconocida: acceder a estos datos de las HCE, mucho más complejos, requiere un nivel de experiencia interdisciplinaria que generalmente no está disponible.

Los dispositivos digitales personales añaden más complejidad, p. ej., la inconsistencia de las prácticas de captura de datos a nivel individual, de aplicación/software y de sistema operativo; y los enormes desafíos de limpieza e imputación de datos, así como la alta complejidad del acceso e interpretabilidad de los datos multimodales. Además de la experiencia altamente especializada, los equipos de investigación necesitan una estrecha colaboración con desarrolladores capaces de implementar fielmente las funcionalidades requeridas. Dado que estas herramientas suelen desarrollarse fuera de las organizaciones públicas o sanitarias, la privacidad de los datos, confidencialidad, eficacia de las intervenciones y seguridad se vuelven primordiales y generan riesgos adicionales, sin mencionar las preocupaciones relacionadas con la equidad, el acceso y el ánimo de lucro.

Así pues, estos "grandes conjuntos de big data" suelen ser el resultado de procesos muy complejos, desconocidos para los investigadores externos que los analizan. La sección sobre encuestas y registros del artículo de Stein et al incluye un buen ejemplo de la naturaleza "opaca" de muchos "grandes conjuntos de big data": la base de datos de la Carga Global de Enfermedad (GBD), un caso atípico en este contexto, ya que se compone de resultados analíticos, no de datos primarios[2]. Estas estimaciones se derivan de las metarregresiones de la GBD, que utilizan datos primarios escasos (p. ej., encuestas comunitarias y registros de centros de salud) de varios países, los cuales se limpian, ajustan e imputan, generando un conjunto homogéneo de estimaciones globales basadas en múltiples supuestos y decisiones metodológicas. Los investigadores externos desconocen estos supuestos y metodologías, por lo que los resultados obtenidos y las conclusiones extraídas corren el riesgo de estar gravemente sesgados[3]. Estas limitaciones de los "big data" de la GBD no son muy diferentes de las de los grandes repositorios que sí contienen datos primarios.

Ahora me centraré en las oportunidades que ofrece la vinculación de datos: muchas fuentes de datos de salud anonimizados pueden vincularse a nivel individual con fuentes tanto de salud como de otros ámbitos. El alcance y el tipo de vinculación varían, pero son notables las oportunidades disponibles en regiones con sistemas públicos centralizados, donde se dispone de conjuntos de datos relacionados con la salud junto con conjuntos de datos no relacionados con la salud. Por ejemplo, en Canadá, los conjuntos de datos no relacionados con la salud incluyen exposiciones ambientales, estatus socioeconómico basado en declaraciones de impuestos, desarrollo infantil/resultados educativos, correcciones, inmigración, ocupación, vivienda, prestaciones por discapacidad, informes forenses y otros[4]. Además, estos conjuntos de datos son universales (como p. ej., muestras censales sin sesgo de selección) y vinculables a nivel individual de forma determinista (es decir, mediante identificadores únicos), lo que garantiza la fiabilidad de la vinculación y la validez a nivel poblacional.

El potencial de los datos censales multimodales y vinculables es innegable. Sin embargo, se aplican todos los requisitos descritos anteriormente: garantizar la calidad e integridad del conjunto de datos mediante técnicas transparentes de limpieza e imputación; salvaguardar la privacidad y confidencialidad; y reunir a expertos interdisciplinarios para asegurar la validación de los datos, el rigor metodológico, marcos conceptuales matizados y preguntas de investigación pertinentes[5,6].

Un aspecto adicional es que requieren plataformas digitales seguras (es decir, que impidan la reidentificación o el uso indebido), fiables y versátiles. Varias jurisdicciones han desarrollado este tipo de plataformas, y los análisis de gran impacto ofrecen información valiosa a investigadores, proveedores y responsables de la toma de decisiones, incluso, por ejemplo, sobre emergencias de salud pública, como la pandemia de COVID-19 y la crisis de sobredosis de opioides[7,8].

Sin embargo, el potencial completo de estos conjuntos de datos aún está lejos: los engorrosos procesos para acceder a entornos seguros desalientan a los investigadores a utilizar datos individuales (en su lugar, recurren a agregaciones disponibles públicamente) o a vincular conjuntos de datos multimodales (p. ej., utilizando únicamente conjuntos de datos de salud estructurados). Se están llevando a cabo diversos

estudios en los que se cargan datos externos, procedentes de HCE o de proyectos de investigación independientes, en plataformas públicas, y se vinculan individualmente a conjuntos de datos disponibles para esclarecer cuestiones específicas. Por ejemplo, los informes de alta de pacientes ingresados por sobredosis o detenidos por la policía debido a agitación pueden analizarse por cientos de miles con grandes modelos lingüísticos y vincularse a conjuntos de datos estructurados para obtener una comprensión más profunda de qué aspectos se asocian con mejores resultados, o predicen el reingreso o el deceso. Subgrupos de pacientes que reciben intervenciones no incluidas en los conjuntos de datos disponibles pueden agruparse en una cohorte y estudiarse retrospectiva y prospectivamente. Los datos repetidos de neuroimagen de distintos proyectos pueden cargarse y vincularse individualmente con los datos de utilización de servicios de salud para obtener información detallada y objetiva sobre el impacto de la sobredosis en la estructura cerebral, la utilización del sistema de salud y las características de la mortalidad durante cualquier periodo determinado.

En resumen, los "big data" ofrecen innumerables oportunidades, pero también requieren un mayor nivel de transparencia en las prácticas de captura y agregación de datos, conocimientos especializados en contenido y metodología, interdisciplinariedad y disponibilidad de plataformas de vanguardia. De hecho, la necesidad de garantizar la accesibilidad de los datos a nivel poblacional se vuelve fundamental desde la perspectiva de la formulación de políticas. Esta función de gestión de datos ha sido desempeñada por gobiernos, organizaciones semipúblicas y académicas, cada una con sus ventajas e inconvenientes. A veces, las barreras de acceso son prohibitivas: los investigadores deben desplazarse físicamente a un entorno seguro para realizar análisis o pagar por cada extracción de datos a un analista interno. Otras barreras incluyen requisitos extensos, opacos y arbitrarios por parte de los responsables o comités de datos. Estos enfoques dificultan enormemente que se cumpla el potencial de estos conjuntos de datos.

Por otro lado, algunas jurisdicciones están poniendo estos conjuntos de datos a disposición de los investigadores con mínimas barreras, sin demoras injustificadas ni requisitos arbitrarios, a través de plataformas bien financiadas y gestionadas por expertos. En el ámbito de la "salud pública", y considerando los diferentes tipos de "bienes" económicos (privados, comunes, de club y públicos), en manos equivocadas, los "big data" funcionan como "bienes privados": cuando una infraestructura deficiente restringe el acceso simultáneo de múltiples investigadores, los datos se vuelven competitivos, así como ante barreras de pago significativas, inaccesibles. En cambio, con una infraestructura adecuada, los "big data" funcionan como "bienes de club": el acceso no es competitivo (es decir, muchos investigadores pueden acceder sin interferir entre sí) y los costos son razonables. Sin embargo, idealmente, los "big data" podrían tratarse como "bienes públicos": cualquier investigador que cumpla con criterios razonables y siga procesos transparentes y racionales podría acceder a plataformas seguras a un costo accesible, maximizando así el impacto social.

Daniel Vigo
Department of Psychiatry and School of Population and Public Health, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

1. Stein DJ, Kessler RC, Torous J et al. World Psychiatry 2026;25:388-413.
2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Lancet Psychiatry 2022;9:137-50.
3. Vigo D, Jones L, Atun R et al. Lancet Psychiatry 2022;9:98-100.
4. Ark TK, Kesselring S, Hills B et al. Int J Popul Data Sci 2020;4:1133.
5. Paprica PA, Crichlow M, Maillet DC et al. Int J Popul Data Sci 2023;8:2142.
6. McGrail KM, Jones K, Akbari A et al. Int J Popul Data Sci 2018;3:415.
7. Vigo DV, Hudec KL, Ferdous S et al. BMC Public Health 2025;25:736.
8. Nguyen HV, Mital S, Bugden S et al. JAMA Health Forum 2025;6:e250101.

DOI:10.1002/wps.70085

(Vigo D. The promise of big data: don't fence me in. World Psychiatry 2026;25:414–415)

Investigación con big data: la importancia del proceso de generación de datos y la experiencia en el dominio

Stein et al[1] ofrecen una visión general esclarecedora de las oportunidades y los desafíos que surgen con la aparición de los "big data" como motor del progreso en la investigación psiquiátrica. Como señalan, el concepto de "big data" se ha utilizado con distintos significados. En particular, es importante distinguir las oportunidades y los desafíos asociados a la escala (tamaño de muestra grande) de aquellos asociados al alcance (es decir, alta dimensionalidad y multimodalidad de las variables dentro de un conjunto de datos). En la investigación basada en hipótesis, ampliar el tamaño de muestra permite una mayor precisión (o sea, menor margen de error) en las estimaciones de los efectos, lo que, a su vez, puede mejorar la solidez y replicabilidad de los hallazgos. La disponibilidad de datos multidimensionales y multimodales puede respaldar una investigación basada en datos verdaderamente novedosa y potencialmente transformadora.

Las perspectivas para el avance de la investigación en salud mental mediante big data son formidables. Los conjuntos de datos genómicos y otros conjuntos de datos "ómicos" masivos están revelando vías biológicas y mecanismos genómicos funcionales que implican biología causal y nuevas dianas terapéuticas. La vasta escala de las historias clínicas electrónicas (HCE) proporciona un recurso de datos del mundo real para el fenotipado de alto rendimiento, así como para el desarrollo de algoritmos predictivos para la estratificación del riesgo y la adecuación del tratamiento. Las tecnologías multimodales para medir la estructura y la función cerebral pueden ayudar a mapear la fisiopatología de las enfermedades psiquiátricas e identificar nuevos biomarcadores predictivos o pronósticos. Las mediciones detalladas del comportamiento, posibles gracias al fenotipado digital y los sensores portátiles, pueden identificar trayectorias dinámicas de riesgo y resultados del tratamiento.

Al mismo tiempo, como señalan Stein et al, más grande no siempre es mejor. Si queremos aprovechar la creciente disponibilidad de conjuntos de datos a gran escala, debemos afrontar una amplia gama de desafíos metodológicos. Aquí me centro en una cuestión que subyace a muchos de los desafíos planteados en el artículo de Stein et al: la importancia de prestar atención al proceso de generación de datos. El valor de nuestros modelos depende de su capacidad para reflejar este proceso. Por lo tanto, siempre debemos preguntarnos: "¿Qué procesos subyacentes dieron origen a los datos que observamos?". Y la respuesta a esta pregunta requiere considerar tanto los aspectos técnicos y estadísticos de los datos como los factores humanos involucrados en su medición.

Las estadísticas y la ciencia de los datos comprenden el uso apropiado y las limitaciones de los tipos de datos y los enfoques de modelado, p. ej., qué supuestos se aplican a los métodos estadísticos y de aprendizaje automático; qué técnicas estadísticas son apropiadas para manejar los datos faltantes. Pero los datos no son meros números que deban tomarse al pie de la letra. Los expertos en psiquiatría pueden aportar una perspectiva crucial sobre cómo el comportamiento humano

influye en el tipo de observaciones que podemos realizar. Y la integración del conocimiento informatizado y clínico es especialmente crítica si queremos trasladar los descubrimientos a la práctica clínica. Los modelos predictivos (ya sean basados en HCE, datos genómicos, de imágenes o digitales) están condenados al fracaso si los flujos de trabajo informatizados están mal especificados. Al mismo tiempo, podemos construir modelos sofisticados basados en datos que funcionan a la perfección, pero, sin una comprensión de los factores humanos, es posible que no tengan ninguna posibilidad de ser clínicamente útiles. Como dice el refrán, "si introduces basura, obtendrás basura".

Consideremos una de las principales categorías de big data que Stein et al analizan: la disponibilidad de datos masivos de HCE del mundo real, que han brindado nuevas oportunidades para fenotipar y predecir resultados psiquiátricos mediante aprendizaje automático y otros métodos de ciencia de datos. Este trabajo puede fracasar sin la comprensión de cómo funciona la documentación de las consultas médicas en la práctica clínica.

Los clínicos saben que las notas de las HCE suelen incluir texto y diagnósticos que se arrastran de consultas anteriores, lo que compromete la validez de los datos. Por ejemplo, nosotros y otros colegas hemos utilizado datos de HCE para desarrollar algoritmos que predicen conductas relacionadas con el suicidio[2]. Dado que un intento de suicidio previo es uno de los predictores mejor establecidos de un intento futuro, quisimos incluir los intentos documentados como una característica del modelo. Sin embargo, en una revisión exhaustiva de HCE, descubrimos que más del 80% de los códigos de intento de suicidio consecutivos, registrados en días diferentes, no eran independientes; es decir, se referían al mismo intento de suicidio[3]. Incluir el intento anterior como predictor daría lugar a una forma de "filtración de datos", en que el resultado objetivo se incluiría entre las características utilizadas para la predicción, lo que inflaría considerablemente el rendimiento aparente del modelo. Para abordar esta amenaza oculta, fue necesario desarrollar una regla de selección de datos que minimizara el problema.

Los datos basados en HCE también son susceptibles a problemas de interpretación de los datos faltantes. La ausencia de un código de diagnóstico no implica necesariamente la ausencia de enfermedad. Por ejemplo, los médicos de atención primaria y los de salud mental pueden tener diferentes criterios para documentar diagnósticos o determinantes sociales de la salud, y los pacientes pueden recibir atención de salud mental fuera del sistema de salud correspondiente. Las HCE codifican el comportamiento del médico, no solo los datos biomédicos.

El conocimiento del dominio clínico también puede ser importante para evitar sesgos en el desarrollo de algoritmos predictivos de HCE. Un estudio histórico[4] demostró que un algoritmo ampliamente utilizado para predecir las necesidades de atención médica estaba sesgado porque los costos de la atención médica se usaban como un indicador indirecto del estado de salud. Dado que los pacientes de color incurrían en menores costos de atención médica que los pacientes blancos, el algoritmo tenía menos probabilidades de identificar a los pacientes de color como necesitados de recursos adicionales de atención médica. Sin embargo, los menores costos eran en realidad el resultado de que se brindaba menos atención a los pacientes de color (p. ej., debido a un acceso reducido) que a los pacientes blancos para un nivel determinado de carga de enfermedad. En este caso, la falta de atención al proceso de generación de datos dio como resultado un algoritmo sesgado que corría el riesgo de reforzar, en lugar de mitigar, las disparidades de salud existentes.

En el campo de la neuroimagen, las innovaciones en los métodos de análisis de datos han generado importantes descubrimientos sobre las relaciones entre los trastornos mentales y la estructura y función cerebral. Los conocimientos estadísticos y técnicos también han sido fundamentales para abordar posibles artefactos, como la varianza producida por las diferencias en la intensidad del campo magnético del escáner y el preprocesamiento de datos entre los centros en consorcios multicéntricos, así como el aumento del error de tipo I debido a la "doble selección" de características (vóxeles o regiones) en función de su asociación con un resultado y, posteriormente, se utilizan las mismas características para estimar la significación estadística[5].

Sin embargo, la literatura sobre neuroimagen también ofrece ejemplos reveladores de cómo la atención a las características conductuales y clínicas que influyen en el proceso de generación de datos es esencial para una inferencia válida. Por ejemplo, los hallazgos de neuroimagen interpretados inicialmente como relacionados con trastornos, se ha demostrado posteriormente que están sesgados por características no reconocidas del proceso de generación de datos, como las diferencias sistemáticas entre grupos en el movimiento de la cabeza (p. ej., en pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad) y la exposición a antipsicóticos en la esquizofrenia[6,7].

Problemas análogos surgen con los datos genómicos. El desarrollo continuo de métodos genéticos estadísticos ha facilitado el descubrimiento y mapeo de influencias genéticas en los trastornos psiquiátricos, y el desarrollo de puntuaciones poligénicas que reflejan riesgos clínicamente relevantes. Los métodos estadísticos también son esenciales para tener en cuenta posibles factores de confusión (p. ej., la estructura poblacional), las pruebas múltiples y otras amenazas a la validez de la inferencia.

Pero igualmente importante es comprender cómo la evaluación fenotípica influye en los resultados de los análisis genéticos. Por ejemplo, la "depresión" definida mediante una breve encuesta puede ser muy diferente de las entidades registradas en las HCE o en las entrevistas de diagnóstico clínico. De hecho, estudios genómicos a gran escala han demostrado que la profundidad del fenotipado tiene efectos sustanciales en el descubrimiento de loci, las estimaciones de heredabilidad y la superposición genética con otros fenotipos[8].

El fenotipado digital permite una medición detallada y específica del comportamiento real de cada persona, que antes era difícil o imposible de capturar a gran escala. La modelización válida de los factores subyacentes a la generación de datos digitales requiere, una vez más, conocimientos técnicos, estadísticos y clínicos. Los métodos óptimos para analizar datos de alta dimensionalidad y variables en el tiempo, procedentes de teléfonos inteligentes y sensores portátiles, constituyen un área activa de desarrollo metodológico, que a menudo exige conocimientos avanzados en ciencia de datos. Sin embargo, el diseño y la interpretación de dichos estudios también requieren experiencia en el campo. Por ejemplo, comprender los factores que impulsan el compromiso de los participantes –incluidas las fuerzas sociales y el impacto de los síntomas psiquiátricos– es fundamental para interpretar los datos faltantes[9].

La llegada de recursos de big data multimodales impulsará sin duda avances sustanciales en la psiquiatría de precisión. Los fenotipos psiquiátricos son notoriamente heterogéneos, y los big data proporcionan la escala y el alcance necesarios para integrar, en lugar de evitar, esta heterogeneidad, a medida que nos esforzamos por abordar las necesidades no satisfechas de diagnóstico, prevención y tratamiento. Sin embargo, cumplir esta promesa requerirá prestar atención al proceso de generación de datos, así como una colaboración estrecha y reflexiva entre los científicos de datos y los expertos clínicos.

Jordan W. Smoller
Psychiatric and Neurodevelopmental Genetics Unit, Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; Department

of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; Center for Precision Psychiatry, Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; Center for Suicide Research and Prevention, Mass General Brigham Department of Psychiatry, Boston, MA, USA

1. Stein DJ, Kessler RC, Torous J et al. World Psychiatry 2026;25:388-413.
2. Barak-Corren Y, Castro VM, Nock MK et al. JAMA Netw Open 2020;3: e201262.
3. Bentley KH, Madsen EM, Song E et al. JMIR Form Res 2024;8:e46364.
4. Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C et al. Science 2019;366:447-53.
5. Kriegeskorte N, Simmons WK, Bellgowan PS et al. Nat Neurosci 2009;12: 535-40.
6. Castellanos FX, Aoki Y. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2016; 1:253-61.
7. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ et al. Neurosci Biobehav Rev 2013; 37:1680-91.
8. Cai N, Revez JA, Adams MJ et al. Nat Genet 2020;52:437-47.
9. Currey D, Torous J. BMJ Ment Health 2023;26:e300718.

DOI:10.1002/wps.70086

(Smoller JW. Big data research: the importance of the data-generating process and domain expertise. World Psychiatry 2026;25:415–417)

De la emulación a la implementación: próximos pasos para la investigación con big data en psiquiatría

Stein et al[1] ofrecen una visión panorámica y admirablemente equilibrada de lo que los big data han hecho –y lo que aún no han hecho– por la ciencia y la atención psiquiátricas. Su principal lección es apropiadamente sobria: la escala no es sinónimo de verdad, y la traducción de grandes conjuntos de datos a valor clínico exige rigor, transparencia y teoría, no solo terabytes. Sin embargo, la revisión también señala una vía concreta por la que la psiquiatría puede avanzar más rápidamente de la promesa al beneficio del paciente: el uso de historias clínicas electrónicas (HCE) para emular ensayos objetivo[2,3], destilar reglas provisionales de tratamiento de precisión y, posteriormente, validarlas de forma prospectiva en diseños pragmáticos. Aquí, esbozamos ese ciclo en términos operativos y sugerimos cómo los grandes modelos de lenguaje (LLM) pueden acelerar cada paso, respetando las advertencias de la revisión sobre la calidad de los datos, la armonización, equidad y humildad clínicas.

Las HCE ya contienen los ingredientes para las preguntas causales a las que se enfrentan a diario los profesionales de salud mental –p. ej., ingreso vs. alta con seguimiento rápido para casos de riesgo de suicidio; esketamina vs. tratamientos alternativos de potenciación en la depresión resistente al tratamiento; continuación de la terapia electroconvulsiva vs. medicación sola tras la respuesta inicial. El artículo de Stein et al señala que los datos de las HCE, complementados con atención basada en mediciones y procesamiento del lenguaje natural (PLN) de las notas, pueden respaldar la emulación de ensayos clínicos cuando los ensayos aleatorizados no son factibles (p. ej., para resultados poco frecuentes como el suicidio). Esta lógica debería codificarse en una plantilla lista para el prerregistro: definir las estrategias clínicas; establecer el tiempo cero para evitar el sesgo del tiempo inmortal[2]; declarar las reglas de inclusión/exclusión y abandono; y fijar los periodos de seguimiento y los resultados (p. ej., intentos o rehospitalizaciones a los 30/90 días; cambio estandarizado de síntomas cuando existen escalas de rutina; eventos adversos)[4].

Las HCE pueden contener campos estructurados y resultados informados por el paciente. El artículo de Stein et al destaca su creciente integración para la predicción y monitorización de riesgos; estos mismos elementos deben declararse previamente como resultados y covariables en el ensayo emulado. El control de factores de confusión debe especificarse de antemano: estimadores doblemente robustos o modelos de propensión de alta dimensión; resultados y exposiciones de control negativo para analizar el sesgo residual; efectos fijos del médico y del centro para manejar los estilos de práctica locales. Los LLM pueden hacer esto prescriptivo mediante: a) la extracción automática de criterios de elegibilidad, exposiciones y resultados de notas de texto en variables estructuradas con procedencia verificable; y b) la elaboración del protocolo de emulación de ensayos a partir de una biblioteca de plantillas validadas[5]. Todos los resultados de LLM deben cotejarse con datos estructurados de referencia y ser auditables, lo que concuerda con la insistencia del artículo en la transparencia y la reproducibilidad.

El artículo de Stein et al explica claramente por qué los modelos entrenados en un sistema pueden tener dificultades en otro: fragmentación de la codificación (variantes de la CIE-9/10; términos no estandarizados de medicamentos/procedimientos), prácticas de documentación variables y restricciones de privacidad. La solución no es una recalibración posterior superficial, sino una armonización en la etapa de diseño: mapear a un modelo de datos común cuando sea factible; cuando la agrupación de datos brutos sea imposible, mantener los datos en su lugar y usar el aprendizaje federado[6] con la combinación metaanalítica de modelos a nivel de sitio. Los modelos LLM pueden acelerar este paso mediante: a) la alineación de sinónimos locales en las notas con terminologías estándar (p. ej., la asignación de "deseo pasivo de no despertar" a fenotipos de ideación suicida), con informes de calibración específicos de cada sitio; b) la generación de reglas de fenotipado explicables que combinen códigos estructurados y frases de notas, que luego pueden validarse con submuestras de revisión de historias clínicas; y c) la asistencia en la asignación de modelos de datos comunes mediante la propuesta de correspondencias entre códigos y la identificación de campos no asignados o ambiguos para su revisión por expertos.

Los ensayos simulados ofrecen efectos causales promedio; los clínicos necesitan asesoramiento individualizado. El siguiente paso es una regla de tratamiento de precisión auditable que estime los efectos promedio condicionales del tratamiento, respetando las directrices clínicas. El énfasis del artículo en la equidad, transferencia e interpretabilidad en el modelado de HCE sugiere tres restricciones. Primero, calibración de la mejora – no solo se deben informar los valores del área bajo la curva (AUC); se debe demostrar que el beneficio previsto se corresponde con el beneficio real en todos los intervalos, de modo que los umbrales de decisión sean significativos. Segundo, criterios de seguridad – se deben codificar los aspectos innegociables (p. ej., intención suicida activa con un plan de alta letalidad → se recomienda la hospitalización independientemente de la ventaja modelada para la atención ambulatoria). Tercero, invariancia y equidad –se deben seleccionar predictores cuyas asociaciones sean estables en diferentes centros y subgrupos. Los LLM pueden aportar dos elementos pragmáticos: a) narrativas contrafactuales[7] que traducen la mejora en una breve explicación basada en la evidencia ("Dados X, Y y Z en este gráfico, la hospitalización reduce el riesgo de intento de suicidio a los 90 días en aproximadamente N por cada 100 pacientes; los principales factores determinantes son A y B"); y b) la restricción del modelo para que solo cite los hechos que están realmente presentes en la HCE (es decir, limitar la generación aumentada por recuperación), lo que reduce el riesgo de explicaciones fluidas pero infundadas y aborda directamente la preocupación de los autores sobre los modelos de "caja negra" y la confianza.

Los LLM pueden entonces integrar el ciclo en la práctica clínica. Stein et al señalan un ejemplo temprano: una regla derivada de un

ensayo clínico objetivo para pacientes con riesgo de suicidio que ahora está entrando en evaluación pragmática[8]. Ese debería ser el modelo, en general: incorporar la aleatorización escalonada por conglomerados o a nivel de paciente en la atención rutinaria; presentar la regla mediante un sistema de apoyo a la toma de decisiones clínicas que muestre un riesgo absoluto individualizado, un beneficio contrafactual (p. ej., "reducción prevista del riesgo de intento de suicidio en 90 días si se ingresa") y un rango de incertidumbre; y requerir una respuesta del clínico con un solo clic ("aceptado/rechazado + motivo") para crear etiquetas de aprendizaje. Los LLM pueden operacionalizar: a) la evaluación de elegibilidad en tiempo real y las comprobaciones de anulación de seguridad mediante la lectura de la nota activa y la lista de medicamentos; b) el resumen del contexto de riesgo relevante (intentos recientes, acceso a armas de fuego, inestabilidad de la vivienda) de los últimos 12 meses; c) proporcionar explicaciones de las opciones a los pacientes en lenguaje sencillo. Los LLM también pueden monitorizar la desviación de la calibración, establecer indicadores de equidad para solicitar revisiones, y programar recalibraciones periódicas con un registro público de versiones. El análisis de los autores sobre la emulación de ensayos, los ensayos pragmáticos y las promesas –y los riesgos– del apoyo a la toma de decisiones mediante inteligencia artificial (IA) encaja perfectamente en esta postura de mejora de la calidad de "circuito cerrado".

Los big data pueden perder de vista el panorama general al centrarse en los detalles, a menos que el objetivo sea explícito. La regla debe evaluarse con un pequeño conjunto de métricas de utilidad predefinidas. En el ejemplo del suicidio, se consideran los intentos evitados por cada 1.000 pacientes atendidos, los ingresos psiquiátricos evitados, los días sin hospitalización, el tiempo del clínico ahorrado por cada decisión y, cuando sea factible, el coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC). La síntesis epidemiológica de la revisión ofrece dos puntos de referencia. En primer lugar, el hallazgo de la Encuesta Mundial de Salud Mental de que solo el 26,1% de las personas reciben ayuda del primer profesional, pero el 90,6% del octavo, implica que un algoritmo que agilice la atención eficaz (no cualquier atención) podría, plausiblemente, facilitar el avance del paciente con mayor rapidez y certeza a través de ese gradiente[9]; por lo tanto, las tasas de "utilidad" y los costes de persistencia son objetivos de utilidad legítimos. En segundo lugar, la recomendación de "considerar los diagnósticos con cautela" aboga por la estratificación según la carga sintomática y la función, en lugar de etiquetas categóricas, tanto en simulaciones como en ensayos pragmáticos. Los LLM pueden medir el aspecto operativo –p. ej., el tiempo ahorrado mediante la elaboración automática de planes de alta segura o la reducción de días de hospitalización evitables gracias a la identificación temprana de ingresos de bajo beneficio, de modo que la utilidad no solo sea clínica, sino también relevante para el sistema.

Finalmente, las herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas y las herramientas generativas deben tratarse como medicamentos. Los algoritmos que influyen en los ingresos, las altas o la prescripción de alto riesgo merecen las mismas garantías procesales que los tratamientos terapéuticos. Un grupo de supervisión de expertos debe revisar la desviación, la equidad y las señales de eventos adversos; los materiales dirigidos a los pacientes deben explicar cómo los modelos utilizan sus datos y cómo funcionan las anulaciones; y los sistemas de salud deben comprometerse a retirar o reajustar los modelos que no cumplan con las tolerancias de rendimiento preestablecidas. Para los LLM, en concreto, deberíamos exigir: la distinción entre la recuperación de datos y los datos verificables de la HCE; la citación de las fuentes de datos; y la realización de pruebas de estrés (es decir, utilizar grupos independientes para investigar, someter a pruebas de estrés y tratar de romper el modelo, actuando como un adversario para descubrir vulnerabilidades y modos de fallo). Estas salvaguardas se alinean directamente con el énfasis de la revisión en las implicaciones éticas, legales y sociales, así como con la formación de los clínicos en la práctica clínica con apoyo de la IA.

En resumen, el artículo de Stein et al explica el *porqué* y el *dónde* de la investigación con big data en psiquiatría. El campo ahora necesita definir el *cómo*: un sistema de circuito cerrado, auditable, potenciado con LLM y orientado a utilidades que un sistema de salud pueda adoptar. Agregar una plantilla prescriptiva para la emulación de ensayos clínicos en la HCE, una especificación de reglas de precisión restringidas con comprobaciones de fidelidad de la explicación y reglas de actualización, que incorporan la integración iterativa con el juicio clínico, y un plan de validación pragmático con utilidades predefinidas y gobernanza con LLM, son algunos de los próximos pasos a seguir para que los big data en psiquiatría generen grandes beneficios para la salud mental.

Murray B. Stein[1], Martin P. Paulus[2]
[1]Department of Psychiatry and School of Public Health, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; [2]Laureate Institute for Brain Research, Tulsa, OK, USA

ChatGPT colaboró en la exploración de la literatura, la clarificación conceptual y la redacción inicial de este artículo.

1. Stein DJ, Kessler RC, Torous J et al. World Psychiatry 2026;25:388-413.
2. Hubbard RA, Gatsonis CA, Hogan JW et al. N Éngl J Med 2024;391:1975-7.
3. Hernan MA, Dahabreh IJ, Dickerman BA et al. Ann Intern Med 2025;178: 402-7.
4. Andrade C. J Clin Psychiatry 2025;86:25f15796.
5. Waxler S, Blazek P, White D et al. arXiv 2025;2508.12104v3.
6. Khalil SS, Tawfik NS, Spruit M. Appl Intell 2024;54:1619-36.
7. Limpijankit M, Chen Y, Subbiah M et al. arXiv 2025;2505.21740.
8. Ross EL, Bossarte RM, Dobscha SK et al. JAMA Psychiatry 2024;81:135-43.
9. Kessler RC, Kazdin AE, Aguilar-Gaxiola S et al. World Psychiatry 2022;21: 272-86.

DOI:10.1002/wps.70087

(Stein MB, Paulus MP. From emulation to implementation: next steps for big data research in psychiatry. World Psychiatry 2026;25:417–418)

Próxima generación de big data en psiquiatría: más teoría, más datos intrapersonales y mejor integración de la inteligencia artificial

Stein et al[1] ofrecen una revisión reflexiva, exhaustiva y con visión de futuro de algunas de las críticas y consideraciones clave sobre el creciente uso de los "big data" en psiquiatría. Como señalan, la psiquiatría transitó durante el último siglo de una perspectiva psicoanalítica a una neurocientífica. Ahora ha entrado en una era digital, en la que el uso de los "big data" promete grandes avances en la descripción, predicción y tratamiento de los trastornos mentales.

Sin embargo, podría argumentarse que hemos pasado de un estado de "todo teoría y ningún dato" a uno de "todo datos y ninguna teoría". Freud y otros autores que trabajaban desde una perspectiva psicoanalítica utilizaban explicaciones verbales, basadas en gran medida en factores inobservables e inconmensurables (p. ej., ello, yo, superyó), para guiar la comprensión y el tratamiento de las afecciones que afectaban a sus pacientes. El panorama ha cambiado radi-

calmente, y la psiquiatría ahora puede recurrir a biobancos, historias clínicas electrónicas (HCE) y dispositivos digitales que proporcionan enormes cantidades de datos individuales. Sin embargo, estos datos suelen utilizarse en cualquier formato disponible y se analizan superficialmente en busca de predictores de resultados importantes en salud mental. Las teorías (explicaciones de cómo o por qué sucede algo) e incluso los modelos (representaciones generales de cómo funcionan las cosas) han quedado relegados a un segundo plano frente a la investigación predictiva ateórica en psiquiatría.

Partiendo de varios puntos clave planteados por Stein et al, sostengo que los "big data" en psiquiatría generarán aún más progreso si se recopilan y utilizan de forma más planificada que la que se emplea actualmente en nuestro campo. Destaco tres líneas de actuación: a) una mayor consideración de la teoría en el uso de big data; b) el desarrollo de la psiquiatría idiográfica; y c) la integración de la inteligencia artificial (IA) generativa en la investigación y la práctica psiquiátricas.

En primer lugar, un mayor énfasis en el uso de big data para probar y fundamentar teorías sobre los trastornos mentales facilitará el progreso hacia una mejor comprensión y tratamiento. Los enfoques actuales para analizar big data tienen una capacidad limitada para comprender mejor cómo surgen los trastornos mentales, cómo evolucionan con el tiempo y cómo se pueden prevenir y tratar mejor (lo que se refleja principalmente en el uso de enfoques de "caja negra"). Por ejemplo, los modelos de predicción que utilizan códigos numéricos de la CIE disponibles en las HCE pueden ayudarnos a identificar mejor qué pacientes de un sistema de salud tienen mayor riesgo de intento de suicidio[2], pero no pueden informar sobre cómo, por qué ni cuándo surgen los pensamientos y comportamientos suicidas, ni cuál es la mejor manera de tratarlos. La mayoría de los datos disponibles para los investigadores a través de fuentes de big data (p. ej., biobancos, HCE, sensores de teléfonos inteligentes) no se recopilaron con el propósito de probar modelos de psicopatología ni son adecuados para tal tarea, lo que supone una limitación importante para la investigación predictiva en psiquiatría.

¿Cómo podemos mejorar la situación? Curiosamente, si bien gran parte del campo se ha centrado en el uso de big data para mejorar la predicción y prevención, otro segmento ilustra cómo la investigación teórica y de modelización en otras disciplinas puede contribuir al avance de la psiquiatría. Un artículo reciente[3] sobre el futuro del modelo biopsicosocial propuesto por G. Engel hace 50 años –la estructura organizativa más invocada en el campo– propone una actualización de este modelo mediante su conexión con la ciencia de sistemas. En esta reestructuración se demuestra que el modelo es una herramienta útil para sintetizar datos de diversas fuentes biológicas, psicológicas y sociales, y así explicar cómo se desarrollan y evolucionan los trastornos mentales a lo largo del tiempo.

De hecho, cada vez hay más llamamientos para incorporar la teoría formal y los enfoques de sistemas dinámicos, que han resultado fructíferos en numerosas áreas de la ciencia (p. ej., ecología, cambio climático), para ayudar a explicar la red de factores que interactúan en diferentes escalas temporales y dan lugar a los síntomas de los trastornos mentales[3-5]. Existe un amplio consenso en que los trastornos mentales son causados por interacciones complejas y variables en el tiempo de factores biológicos, psicológicos y sociales; sin embargo, esto no se refleja en nuestro análisis actual de big data. Los esfuerzos futuros deberían centrarse en especificar y probar nuestras teorías y modelos utilizando las fuentes de big data disponibles, y en crear nuevas fuentes de big data que faciliten dichas pruebas.

En segundo lugar, la recopilación y el análisis intensivos de big data *intraindividuales* probablemente faciliten el progreso hacia una mejor comprensión y tratamiento. Estos enfoques están muy infrautilizados y deberían representar una parte mucho mayor del arsenal de "big data" en el futuro. Los primeros psicólogos experimentales (Ebbinghaus, Pavlov, Wundt) demostraron que los métodos idiográficos, que utilizan el estudio intensivo de organismos individuales a lo largo del tiempo, podían producir avances drásticos en la comprensión psicológica[6]. La reciente disponibilidad del fenotipado digital profundo ofrece oportunidades sin precedentes para fortalecer significativamente estos diseños[7]. En este caso también, es más probable que los avances provengan de la planificación proactiva para la recopilación de datos que puedan responder a preguntas específicas (p. ej., cómo varían los diferentes componentes del pensamiento suicida a lo largo de minutos, horas y días), en lugar de simplemente utilizar todos los datos disponibles de un flujo de datos particular mediante la configuración predeterminada (p. ej., todos los datos de los sensores del teléfono)[8,9].

En tercer lugar, el examen sistemático de la mejor manera de utilizar la IA generativa para abordar las afecciones psiquiátricas es fundamental para mejorar la ciencia y la práctica. Nos encontramos en un momento de desarrollo e implementación increíblemente rápidos de la IA[7]. Los psicólogos y psiquiatras capacitados en la comprensión de la inteligencia humana y los rasgos/estados mentales relacionados están especialmente cualificados para ayudar a garantizar el desarrollo y la implementación seguros de estas herramientas. Se necesitan avances significativos en múltiples frentes: a) comprender cómo la IA puede ayudarnos a comprender mejor a los seres humanos (p. ej., análisis de big data con apoyo de IA); b) ayudar a los clínicos a comprender y ayudar a otros seres humanos (p. ej., toma de decisiones clínicas mejorada con IA); y c) ayudar directamente a los pacientes (p. ej., chatbots con apoyo de IA como complemento a la atención tradicional), prestando especial atención a cómo, dónde y cuándo deben participar los humanos de forma más destacada. Científicos y clínicos llevan años expresando su preocupación por la necesidad insatisfecha de atención de los pacientes. La IA generativa puede ayudar a satisfacer esta necesidad, aunque, por supuesto, debemos asegurarnos de que se satisfaga de la manera más segura y eficaz posible.

Ha sido emocionante observar los avances derivados del uso de big data en diversas subdisciplinas de la psiquiatría. La próxima generación de investigación que utilice big data en psiquiatría promete aún más progresos, con la incorporación de la teoría como guía para el aprovechamiento estratégico de los datos, un estudio más intensivo de individuos específicos y un análisis más profundo de las formas seguras y eficaces de aprovechar la IA para mejorar la comprensión y el tratamiento de los trastornos mentales.

Matthew K. Nock
Department of Psychology, Harvard University, Cambridge, MA, USA; Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

1. Stein DJ, Kessler RC, Torous J et al. World Psychiatry 2026;25:388-413.
2. Nock MK, Millner AJ, Ross EL et al. JAMA Netw Open 2022;5:e2144373.
3. Robinaugh D, Blanken TF, Bridger EK et al. PsyArXiv 2025; doi: 10.31234/osf.io/fy23g_v1.
4. Millner AJ, Robinaugh DJ, Nock MK. Trends Cogn Sci 2020;24:704-16.
5. Scheffer M, Bockting CL, Borsboom D et al. JAMA Psychiatry 2024;81:618-23.
6. Barlow DH, Nock MK. Perspect Psychol Sci 2009;4:19-21.
7. Torous J, Linardon J, Goldberg SB et al. World Psychiatry 2025;24:156-74.
8. Coppersmith DDL, Ryan O, Fortgang RG et al. Proc Natl Acad Sci 2023;120:e2215434120.
9. Wang SB, Van Genugten RDI, Yacoby Y et al. Nat Ment Health 2024;2:1382-91.

DOI:10.1002/wps.70088

(Nock MK. Next generation of big data in psychiatry: more theory, more within-person data, and better integration of artificial intelligence. World Psychiatry 2026;25:418–419)

Reflexionando sobre los biomarcadores en psiquiatría: de la incertidumbre etiológica a la predicción factible

Stein et al[1] ofrecen una visión integral del panorama en expansión de la investigación de biomarcadores en psiquiatría. Enfatizan la importancia de una perspectiva matizada sobre las fortalezas y limitaciones de los análisis a gran escala, y la necesidad de avances en metodología, diseño de estudios y conceptualización de la enfermedad mental.

Con una comprensión aún limitada de los procesos patológicos centrales, la psiquiatría se enfrenta a un desafío particularmente marcado entre las disciplinas médicas para identificar biomarcadores con un rendimiento sólido y clínicamente significativo. Esta dificultad se ve acentuada por recientes evaluaciones a gran escala que demuestran que incluso los enfoques avanzados de aprendizaje automático no logran generar biomarcadores diagnósticos generalizables basados en neuroimagen para el trastorno depresivo mayor[2].

Influenciada por cuestiones conceptuales aún sin resolver y la disponibilidad de grandes conjuntos de datos retrospectivos, la investigación de biomarcadores psiquiátricos ha utilizado con frecuencia diseños de casos y controles que, a pesar de su validez metodológica, pueden resultar menos informativos en relación con tareas clínicamente relevantes, como la selección de tratamientos o la predicción de recaídas.

En otros campos médicos, como la oncología y la cardiología, la investigación de biomarcadores y de tipo predictivo se basa en sustratos biológicos mejor definidos y, lo que es más importante, en marcos de intervención establecidos. Factores que, como señalan Stein et al, influyen decisivamente en la utilidad clínica del análisis de datos a gran escala. Esto plantea la cuestión de si la psiquiatría se enfrenta a una complejidad singularmente difícil de abordar en el descubrimiento de biomarcadores y su traslación clínica, o si se pueden obtener valiosas perspectivas de las trayectorias traslacionales de estas otras disciplinas.

En oncología, la investigación de biomarcadores se basa en una patología celular posiblemente más evidente que en psiquiatría, pero se enfrenta a desafíos similares debido a la marcada heterogeneidad biológica[3]. Por ejemplo, los distintos tipos de cáncer pueden presentar múltiples subtipos histológicos y moleculares, lo que limita la predicción a partir de las muestras disponibles. A pesar de ello, numerosos biomarcadores oncológicos altamente eficaces, aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU, principalmente diagnósticos complementarios genómicos y moleculares, se utilizan en la práctica clínica[4].

Su traslación clínica ilustra un cambio conceptual, pasando de una perspectiva de "mecanismo completo" a criterios de valoración clínicamente relevantes y a un perfeccionamiento iterativo de la comprensión etiológica. Los nuevos marcadores con beneficio directo para el paciente pueden orientar las decisiones terapéuticas, por ejemplo, las mutaciones que confieren sensibilidad o resistencia a las terapias dirigidas. Estos avances, basados en la aceptación de la heterogeneidad biológica como una limitación inherente, pueden proporcionar a la psiquiatría un modelo en el que la estrategia traslacional se oriente hacia la aplicabilidad clínica y un perfeccionamiento iterativo de la comprensión etiológica.

Otro ejemplo de una vía traslacional "no lineal" lo ofrecen los avances en cardiología, donde la utilidad de los algoritmos multimodales de inteligencia artificial (IA) para la evaluación del riesgo de insuficiencia cardíaca o arritmia se basó en la definición *a priori* de puntos de decisión clínica útiles. Centrarse en quién se beneficiaría de una monitorización o evaluación de la anticoagulación más intensa, en lugar de diagnosticar la fisiopatología subyacente, facilitó el desarrollo de modelos electrocardiográficos asistidos por IA, aprobados por la FDA, para la predicción del riesgo de fibrilación auricular, disponibles para su uso en la práctica clínica[5]. De manera similar, las nuevas aplicaciones de IA para la estratificación del riesgo de insuficiencia cardíaca se centran en resultados clínicamente relevantes, como la necesidad de iniciar o escalar la terapia guiada por protocolos. La traslación clínica de estas aplicaciones se apoyó en vías de intervención ya establecidas, aunque la fisiopatología subyacente solo se comprendiera parcialmente.

Un tercer ejemplo proviene de la pediatría, donde las tablas de crecimiento han tenido durante mucho tiempo una gran utilidad clínica a pesar de no estar vinculadas a la comprensión mecanicista específica de la enfermedad. Se utilizan para comparar medidas como el índice de masa corporal, la estatura o la circunferencia craneal con distribuciones de referencia específicas para la edad y el género. Las desviaciones clínicamente significativas de las trayectorias de desarrollo típicas orientan las decisiones sobre evaluaciones diagnósticas o intervenciones adicionales. Aunque los enfoques análogos de "modelo normativo" se utilizan ampliamente en neurociencia, vincularlos a reglas de decisión clínica concretas podría ser un paso importante hacia su futura aplicación clínica.

A diferencia del aprendizaje automático supervisado convencional, los modelos normativos capturan distribuciones de referencia y, por lo general, no contienen información directa sobre resultados clínicos. En psiquiatría, donde diferentes desviaciones pueden estar asociadas con el mismo fenómeno clínico, los modelos normativos pueden captar mejor los cambios clínicamente relevantes que la predicción directa, lo que les permite, como sugieren Stein et al, generar un valor clínico real.

Si bien los marcos de medicina personalizada de otras disciplinas médicas pueden no ser directamente aplicables en psiquiatría, orientar el descubrimiento de biomarcadores hacia la acción clínica puede ser un paso importante para facilitar su traslación. Como destacan Stein et al, se necesitan avances en la adquisición de datos reproducibles y estandarizados para respaldar el análisis multicéntrico y la robustez longitudinal. Esto debe ir de la mano con la definición de criterios de valoración concretos y clínicamente procesables[6], como el cambio temprano de tratamiento, o la intensificación del seguimiento para prevenir recaídas. Estos criterios de valoración deben operacionalizarse en función de sus contextos de aplicación, vías de intervención, y beneficios y riesgos esperados.

Los riesgos basales con la atención habitual pueden informar sobre el efecto requerido de un modelo predictivo para tener un impacto positivo en la práctica clínica. Esto puede guiar la definición de umbrales de decisión procesables, p. ej., basados en la probabilidad de no respuesta prevista. Las métricas de rendimiento de los modelos de IA pueden complementarse con medidas más estrechamente vinculadas a los contextos de aplicación clínica.

Por ejemplo, el área bajo la curva (AUC), de uso frecuente, mide la capacidad de un modelo para diferenciar entre individuos en diferentes grupos de resultados en todos los umbrales posibles del modelo. Sin embargo, en la práctica, las decisiones se toman en umbrales específicos, y la métrica no indica si dicha decisión cambiaría significativamente la probabilidad del resultado para un paciente determinado. La evaluación de la relevancia clínica

requiere medidas adicionales basadas en el riesgo absoluto en umbrales de decisión específicos, complementadas con conceptos de análisis de decisiones, como el beneficio neto, que resumen si es probable que las decisiones guiadas por el modelo mejoren los resultados de los pacientes[7]. De manera similar, los valores predictivos positivos y negativos indican con qué fiabilidad las clasificaciones de alto o bajo riesgo se traducen en resultados reales en la población a la que se aplica el modelo.

Estos ejemplos ilustran que la utilidad clínica de los modelos de IA depende del contexto de su aplicación y de la tasa de eventos subyacente en la población donde se utilizan. Considerar esto ya durante el diseño del estudio podría permitir alinear más estrechamente el desarrollo del modelo con la toma de decisiones clínicas. Vincular las predicciones con resultados clínicos procesables también facilita la interpretabilidad de los resultados de los modelos de IA a nivel clínico, un requisito importante para una traslación clínica exitosa[8].

La estandarización metodológica a la que aluden Stein et al constituirá un elemento fundamental para los esquemas de validación por etapas, donde los modelos de IA deben probarse en cohortes externas comparables, seguidas de ensayos clínicos prospectivos. Estas estrategias de validación se beneficiarán de la colaboración temprana con organismos reguladores para garantizar la alineación con las vías de cualificación emergentes y los requisitos de conformidad para las herramientas clínicas basadas en IA, sentando las bases para su integración en los registros electrónicos de salud, las guías clínicas y las estructuras de reembolso[9].

Las evaluaciones del beneficio para el paciente deben incorporar activamente las perspectivas de los pacientes, por ejemplo, mediante el desarrollo conjunto con grupos representativos de pacientes, para garantizar que las decisiones clínicas respaldadas por herramientas de IA se alineen con los valores y prioridades de los pacientes. Asimismo, deben ir acompañadas de una comprensión profunda de las consecuencias de las predicciones falsas positivas y falsas negativas, que solo pueden establecerse en poblaciones objetivo representativas y suficientemente heterogéneas.

Los avances logrados mediante una estrategia traslacional estructurada, centrada en criterios de valoración clínicamente relevantes, pueden conducir a una implementación más rápida de herramientas con beneficios reales para las personas afectadas y, paralelamente, a un perfeccionamiento conceptual iterativo de las teorías mecanicistas de los trastornos mentales. Como argumentan Stein et al, la IA y las metodologías relacionadas de big data solo funcionarán como instrumentos poderosos en la medida en que se combinen con una estrategia traslacional clara y eficaz.

Andreas Meyer-Lindenberg[1,2], Emanuel Schwarz[1-3]
[1]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany; [2]German Centre for Mental Health, partner site Mannheim-Heidelberg-Ulm, Mannheim, Germany; [3]Hector Institute for Artificial Intelligence in Psychiatry, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany

Este trabajo fue financiado por la Fundación Hector II.

1. Stein DJ, Kessler RC, Torous J et al. World Psychiatry 2026;25:388-413.
2. Winter NR, Blanke J, Leenings R et al. JAMA Psychiatry 2024;81:386-95.
3. Passaro A, Al Bakir M, Hamilton EG et al. Cell 2024;187:1617-35.
4. Kulasingam V, Prassas I, Diamandis EP. NPJ Precis Oncol 2017;1:17.
5. Niazai A, Jamil H, Hameed M et al. BMC Cardiovasc Disord 2025;25:849.
6. Meehan AJ, Lewis SJ, Fazel S et al. Mol Psychiatry 2022;27:2700-8.
7. Van Calster B, Collins GS, Vickers AJ et al. Lancet Digit Health 2025;7: 100916.
8. Rajpurkar P, Chen E, Banerjee O et al. Nat Med 2022;28:31-8.
9. Busch F, Kather JN, Johner C et al. NPJ Digit Med 2024;7:210.

DOI:10.1002/wps.70089

(Meyer-Lindenberg A, Schwarz E. Rethinking biomarkers in psychiatry: from etiological uncertainty to actionable prediction. World Psychiatry 2026;25:420–421)

Big data, mecanismos de enfermedad y descubrimientos clínicamente factibles

Stein et al[1] ofrecen una síntesis exhaustiva de los avances, desafíos y perspectivas futuras de los enfoques de big data en psiquiatría. Su revisión destaca el impresionante progreso tecnológico y metodológico, pero también refleja la amplitud del campo. Aquí me baso en sus argumentos al considerar cómo se puede hacer que los big data sean más relevantes para las enfermedades mentales graves y cómo nuevos recursos podrían impulsar aún más el campo, pasando de la observación directa a descubrimientos clínicamente relevantes.

Las grandes cohortes comunitarias, los biobancos poblacionales y la vinculación rutinaria de datos han generado importantes avances en la investigación psiquiátrica. Al integrar datos genéticos, de neuroimagen, moleculares y de fenotipado digital a gran escala, han transformado nuestra comprensión de la arquitectura de los trastornos mentales comunes. Aunque estos estudios de cohortes rara vez están motivados por la mejora de la atención a personas con enfermedades mentales graves, no obstante, han reconfigurado el panorama de la investigación psiquiátrica y mejorado la base de evidencia del campo.

El cambio hacia la ciencia de datos a gran escala en salud mental ha sido indispensable para probar y generar hipótesis. Antes de la disponibilidad de big data, la psiquiatría estaba dominada por estudios pequeños y con poca potencia estadística que arrojaban resultados poco fiables y contribuían a una crisis de replicación en neurociencia[2].

La genómica ilustra la magnitud de esta transición. Entre 2013 y 2025, la disponibilidad de cohortes poblacionales –como el Biobanco del Reino Unido, Generation Scotland y el Estudio de Cohorte Madre-Hijo de Noruega (MoBa)– aceleró la identificación de señales genéticas replicadas para la depresión mayor, pasando de cero a casi 700 loci independientes[3]. Estos descubrimientos revelaron mecanismos causales, posibilitaron estudios de imagen genética y abrieron nuevas vías para el desarrollo de biomarcadores moleculares y nuevas dianas farmacológicas.

Además, uno de los beneficios inesperados de los estudios genéticos a gran escala ha sido su capacidad para identificar factores de riesgo experimentales y de estilo de vida potencialmente modificables para las enfermedades mentales. Al comparar los hallazgos genéticos de diferentes rasgos, los estudios han evidenciado aún más un vínculo causal entre la obesidad y la depresión mayor. Estos resultados tienen implicaciones para las políticas sanitarias y sociales que buscan reducir el riesgo de enfermedades y mejorar la salud mental de la población.

Se han logrado avances similares en nuestra comprensión genética de casi todos los trastornos mentales graves y comunes[4]. Si bien se han logrado algunos avances al ampliar sustancialmente las definiciones de enfermedad mental utilizadas, existe una abrumadora evidencia de que los descubrimientos siguen siendo relevantes

para las personas que presentan síntomas más graves y resultados menos favorables.

El considerable progreso en nuestra comprensión genética de las enfermedades mentales ha sido posible gracias al desarrollo de grandes consorcios internacionales, y en particular del Consorcio de Genómica Psiquiátrica (PGC). Este enfoque colaborativo para acelerar el descubrimiento genético ha sido consistentemente productivo desde su inicio. Aunque los numerosos descubrimientos genéticos realizados aún no explican la heredabilidad de estas afecciones, el progreso se está acelerando, sin señales de estancamiento.

Stein et al se preguntan si los big data pueden ahora ser más relevantes desde el punto de vista clínico. Su preocupación está justificada. Las grandes cohortes subrepresentan a las personas con enfermedades mentales graves, lo que reduce la generalización a estos grupos y limita su aplicación clínica. También se sabe que subrepresentan a las personas con menos recursos socioeconómicos, un factor de riesgo clave para muchas afecciones. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, las grandes muestras y cohortes poblacionales siguen siendo valiosas. Pueden utilizarse, por ejemplo, para analizar la arquitectura genética de trastornos mentales complejos y comprender los fenotipos biológicos intermedios en individuos sanos, utilizando muestras no sesgadas por la exposición a medicamentos o enfermedades crónicas.

Los enfoques basados en big data también pueden fortalecer los estudios de neuroimagen que, individualmente, carecen de suficiente potencia estadística. El consorcio ENIGMA (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis)[5] (Mejora de la Genética en Neuroimagen mediante Metaanálisis) ejemplifica cómo los métodos metaanalíticos pueden transformar la neuroimagen psiquiátrica mediante la acumulación de muestras de diferentes continentes en poblaciones cada vez más diversas. Esto ha permitido la comprobación y replicación consistentes de hipótesis, y ha dado lugar a nuevos descubrimientos e innovaciones metodológicas. Sin duda, uno de los mayores logros de ENIGMA ha sido fomentar la colaboración global. Sin embargo, si bien los éxitos científicos de ENIGMA son considerables, aún no se han traducido en mejores resultados para los pacientes.

Esta divergencia entre el rápido progreso científico y el limitado beneficio clínico es evidente en toda la psiquiatría. En oncología y otras áreas de la medicina, los descubrimientos genéticos y epidemiológicos han proporcionado con mayor rapidez información sobre los mecanismos subyacentes y terapias dirigidas. La psiquiatría debe ahora aprender de la experiencia en otros campos y adaptar sus métodos para superar esta brecha en la traslación de la investigación.

Los últimos 20 años demuestran que el progreso requiere escala, colaboración y datos armonizados, no pequeños estudios en un solo centro. Los estudios pequeños, no replicados, que reportaban hallazgos novedosos, a menudo generaban entusiasmo, pero apenas contribuían al avance del campo y no beneficiaban a los pacientes. Sin embargo, nos enseñaron muchas lecciones que olvidamos, a costa de nuestros pacientes. La investigación contemporánea debe ser lo suficientemente amplia como para generar hallazgos replicables. Para lograrlo, los investigadores deben poner los datos a disposición de otros para que puedan analizar y replicar los hallazgos publicados y aprovechar los recursos para probar sus propias hipótesis y métodos novedosos. Los datos financiados con fondos públicos se recopilan para profundizar nuestra comprensión científica y mejorar los resultados de los pacientes. Existe un argumento contundente a favor de facilitar el acceso fiable a la investigación financiada con fondos públicos cuando esta busca el beneficio futuro de los pacientes.

Los recientes esfuerzos nacionales en el Reino Unido, incluyendo la Plataforma de Salud Mental[6] y la infraestructura de ciencia de datos proporcionada por DATAMIND[7], buscan abordar estos desafíos cambiando la forma en que se lleva a cabo la investigación desde el principio. Se fomenta y promueve el trabajo colaborativo interdisciplinario, y los datos resultantes se armonizan y se ponen a disposición de otros para desarrollar nuevos diagnósticos y terapias. Estas iniciativas buscan reducir el aislamiento de los investigadores y facilitar la búsqueda y el acceso a los datos. Se busca activamente la participación de personas con experiencia vivida de enfermedad mental para mejorar la calidad, viabilidad e impacto de la investigación. La participación de personas con enfermedad mental en la investigación puede ayudar a desarrollar nuevas hipótesis, fomenta la confianza y transparencia, y guía a los investigadores hacia las preguntas científicas que más importan a los pacientes.

La experiencia en otros campos de la medicina indica que transformar los descubrimientos de "big data" en nuevas terapias requiere sistemas experimentales de los que actualmente carece la psiquiatría. La falta de acceso inmediato a tejido cerebral vivo de individuos afectados, relevante desde el punto de vista mecanicista, es una barrera clara y comprensible para el progreso. Otros enfoques vitales que han acelerado el progreso en otros ámbitos incluyen modelos moleculares y celulares de enfermedades, el desarrollo de organismos modelo y el acceso a muestras clínicas extensas y con fenotipos detallados. Estos recursos suelen incluir biopsias de fluidos mínimamente invasivas (generalmente sangre o saliva) para identificar posibles biomarcadores. Actualmente muchos estudios incluyen la posibilidad de volver a convocar a los participantes para ensayos clínicos o investigaciones futuras, en función de sus características individuales. Esta capacidad es esencial si queremos pasar de un enfoque basado en el diagnóstico a un tratamiento personalizado y reformar las categorías diagnósticas que han dominado nuestro campo durante más de un siglo.

La psiquiatría no cuenta todavía con cohortes de pacientes con enfermedades mentales graves, exhaustivamente caracterizados, a la escala del Biobanco del Reino Unido. Esta posibilidad, antes inimaginable, ahora es factible. La motivación, la infraestructura y las capacidades de fenotipado pasivo (p. ej., registros electrónicos de salud, flujos de datos digitales) ya están disponibles para respaldar cohortes clínicas a escala poblacional.

Los principales financiadores, como UK Research and Innovation, el Instituto Nacional de Investigación en Salud y Atención (NIHR)[8] y la Oficina de Ciencias de la Vida del Reino Unido[9], han reconocido esto y están comenzando a invertir en cohortes clínicas transformadoras. Estos recursos tienen el potencial de abordar muchas de las limitaciones señaladas por Stein et al, combinando el poder estadístico y la generalización de los enfoques de big data con el enfoque, profundidad y relevancia clínica de la investigación centrada en el paciente.

Lograr esta visión requerirá cambios culturales y metodológicos, además de inversión en formación y desarrollo de capacidades. El progreso futuro depende no solo de la creación de conjuntos de datos más grandes, sino también de orientar esos recursos hacia el descubrimiento de mecanismos, la validación de biomarcadores y el desarrollo de intervenciones. Los big data no deben limitarse a describir enfermedades mentales graves a gran escala; deben ayudar en su explicación y, en última instancia, cambiar su rumbo.

Andrew McIntosh
Division of Psychiatry, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

1. Stein DJ, Kessler RC, Torous J et al. World Psychiatry 2026;25:388-413.
2. Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C et al. Nat Rev Neurosci 2013;14:365-76.
3. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Cell 2025;188:640-52e9.
4. Agrawal A, Bulik CM, Abebe DS et al. Lancet Psychiatry 2025;12:600-10.
5. Thompson PM, Jahanshad N, Ching CRK et al. Transl Psychiatry 2020;10:100.
6. Mental Health Platform. www.mentalhealthplatform.ac.uk.
7. DATAMIND. https://datamind.org.uk.
8. National Institute for Health and Care Research. Mental health research. www.nihr.ac.uk.
9. Office for Life Sciences. www.gov.uk.

DOI:10.1002/wps.70090

(McIntosh A. Big data, disease mechanisms and clinically actionable discovery. World Psychiatry 2026;25:421–423)

¿Cuánto más grande es mejor?

Los psiquiatras perciben una enorme oportunidad derivada de la aplicación en la práctica de los hallazgos de grandes conjuntos de datos poblacionales. Estos enfoques analíticos de "big data" pueden abarcar la diversidad y complejidad de los problemas de salud mental y tienen el potencial de descifrar los efectos sutiles y acumulativos de múltiples adversidades en la evolución del malestar psicológico y el trastorno mental. Sin embargo, persiste la incertidumbre sobre el valor *añadido* para la psiquiatría *clínica* de los hallazgos obtenidos mediante análisis poco basados en hipótesis de extensas bases de datos, en comparación con los conocimientos derivados de investigaciones basadas en hipótesis con muestras más pequeñas. En otras palabras, aún no está claro si "cuanto más grande es mejor".

Stein et al, en su magistral revisión, ilustran esta incertidumbre persistente. Señalan, por ejemplo, que las puntuaciones de riesgo poligénico no han demostrado ser suficientemente predictivas como para justificar su aplicación en la práctica habitual; que muy pocos marcadores biológicos han demostrado una utilidad consistente en entornos clínicos; y que las diferencias individuales en las medidas de neuroimagen de la estructura y función cerebral explican solo una pequeña proporción de la varianza en los trastornos mentales. En general, sostienen que el entusiasmo desmedido por los enfoques de big data debe atenuarse con una comprensión equilibrada de sus fortalezas y debilidades[1].

A veces, "lo pequeño es hermoso". Los métodos de caso único ("n=1") basados en mediciones seriadas en un individuo pueden ser útiles para probar teorías y evaluar intervenciones, y han permitido identificar intervenciones personalizadas beneficiosas relacionadas con el consumo de drogas y alcohol, el sueño, la alimentación y la adherencia al tratamiento. La consideración detallada de las narrativas individuales mediante la incorporación de métodos de investigación cualitativos genera una comprensión considerable de la experiencia vivida por pacientes con enfermedades psiquiátricas, en una medida que no se puede lograr con enfoques meramente cuantitativos[2]. Además, el hallazgo, mencionado por Stein et al, de escasa diferencia en la gravedad, el deterioro y la comorbilidad entre el trastorno de ansiedad generalizada de 6 meses de duración y los síntomas de ansiedad generalizada de menor duración, que surge del análisis de big data en encuestas comunitarias que involucran 17 países y 85.052 personas, se estableció simultáneamente en una cohorte de un solo centro que comprendía solo 591 participantes[3].

Los defensores del uso de big data para orientar las decisiones estratégicas en la gestión empresarial citan sus atributos clave beneficiosos de volumen, variedad, velocidad y veracidad para mejorar el impacto. No obstante, en la gestión clínica, la disponibilidad de bases de datos extensas, multifacéticas y de fácil acceso no necesariamente influye de manera significativa en la atención de cada paciente. Las preferencias del paciente, la confianza del médico y la disponibilidad de servicios locales son consideraciones relevantes, y la información obtenida de conjuntos de datos recopilados a distancia, que no pueden tener en cuenta las preocupaciones a veces idiosincrásicas y locales, puede tener una utilidad limitada para determinar las opciones de tratamiento en la práctica clínica. Por lo tanto, un desafío importante para implementar decisiones de tratamiento basadas en enfoques de big data es cómo incorporar mejor las opiniones de los pacientes y reconocer la experiencia práctica y la "mentalidad" tácita internalizada de los clínicos[4].

Gran parte del éxito previsto de los enfoques de big data reside en garantizar el acceso generalizado a los registros electrónicos de salud en la práctica clínica rutinaria. Stein et al ofrecen algunos ejemplos convincentes del valor de los enfoques de big data centrados en los registros de personas que buscan tratamiento, para mejorar la práctica clínica (p. ej., una mayor precisión en la predicción del riesgo de suicidio) y para la implementación de psicoterapias para problemas de salud mental comunes. Sin embargo, al igual que en otras áreas de la medicina, persisten dudas sobre la utilidad de dichos registros en los servicios psiquiátricos. Lo que se registra está influenciado por factores relacionados con el paciente, el clínico, el servicio y la sociedad. Las personas y las culturas difieren en sus formas de expresar el malestar; los pacientes presentan sus quejas psicológicas a los clínicos de maneras variables y reflexivas, según su percepción de apoyo durante la consulta; y la notificación de los síntomas se ve afectada por dificultades cognitivas relacionadas con la enfermedad y sesgos en el procesamiento de las emociones. Además, los profesionales de la salud difieren en su rigor al formular preguntas sobre síntomas clave para un diagnóstico preciso: por ejemplo, una auditoría nacional en Inglaterra reveló una marcada variación entre los servicios de salud mental, y dentro de los mismos, en cuanto a la exhaustividad de la evaluación del paciente[5].

Otras consideraciones sobre el uso de registros electrónicos de salud en el análisis de big data incluyen la representatividad, exhaustividad y privacidad. Las personas con desventajas socioeconómicas tienen dificultades para acceder a los servicios, pero son más propensas a experimentar problemas de salud mental; y problemas similares se observan en la desproporcionadamente baja participación de personas de comunidades marginadas en la investigación en salud mental. Por lo tanto, los análisis de datos basados en pacientes que reciben tratamiento y participan en investigaciones pueden tener una aplicabilidad reducida en algunas poblaciones. Los registros médicos suelen centrarse en procesos cuantificables, como las consultas y las recetas, pero pueden descuidar importantes determinantes del bienestar mental, como la adversidad infantil, el trauma, la dieta, el ejercicio, el desempleo y la desintegración familiar. La experiencia de la investigación oncológica indica que la caracterización precisa de este influyente "exposoma" representa un reto considerable[6]. Además, existe una preocupación generalizada por la protección de la privacidad al compartir datos relacionados con la salud. Si bien estrategias como el "aprendizaje federado" (entrenar modelos estadísticos manteniendo los datos localizados)

representan una posible solución, a menudo existe una "compensación" entre mantener la privacidad y optimizar el rendimiento del modelo.

Se suele afirmar que los pacientes con enfermedades psiquiátricas y los profesionales de salud mental que los atienden anhelan una atención clínica más personalizada y adaptada a cada paciente, diseñada para evitar tratamientos de "ensayo y error", mejorar las tasas de respuesta, modificar la evolución de la enfermedad y mejorar otros resultados clínicos y personales. Esta "psiquiatría de precisión" tiene el loable objetivo de brindar el tratamiento adecuado al paciente adecuado en el momento adecuado. Sus críticos, que la cuestionan, sostienen que, aunque con buenas intenciones, sus premisas subyacentes son erróneas y lamentan su enfoque reduccionista del sufrimiento mental[7]. Sus defensores, por el contrario, anticipan que los conocimientos adicionales derivados del análisis de big data mejorarán la comprensión de los efectos de la adversidad y los atributos de la resiliencia, aumentarán la validez y la precisión del diagnóstico psiquiátrico y, por lo tanto, transformarán la práctica clínica; enfatizando la importancia fundamental de identificar biomarcadores derivados de dichos análisis y su posterior integración generalizada en la práctica[8].

En la enfermedad de Alzheimer, la identificación y evaluación de biomarcadores ha perfeccionado el diagnóstico, modificado la estadificación clínica, guiado el desarrollo de fármacos y contribuido a la aprobación de nuevos tratamientos. Las probabilidades de un éxito similar en otros trastornos psiquiátricos dependerán de que los biomarcadores identificados tengan una sensibilidad y especificidad óptimas, reflejen los presuntos procesos fisiopatológicos y puedan predecir con precisión la evolución clínica. Otras características fundamentales de los futuros biomarcadores deberían incluir su aceptabilidad por parte de los pacientes, su facilidad de incorporación a la práctica clínica y una rentabilidad suficiente para optimizar las decisiones clínicas. Un biomarcador podría adoptarse ampliamente si pudiera utilizarse de forma sencilla y económica.

Stein et al hacen referencia a algunos avances metodológicos en la ciencia de big data que quizás no sean ampliamente conocidos entre los psiquiatras en ejercicio. El reto de vincular datos de encuestas pequeñas con los de registros de casos más amplios puede resolverse mediante la imputación algorítmica de datos faltantes al crear un conjunto de "datos sintéticos" que imite datos reales, con la granularidad y variabilidad suficientes, manteniendo la confidencialidad. Los registros electrónicos de salud permiten realizar "ensayos clínicos simulados", que superan la aleatorización formal al comparar datos observacionales de grupos similares de pacientes que reciben tratamientos diferentes[9]. Este enfoque permite evaluar la eficacia comparativa y la aceptabilidad en el mundo real, y también puede proporcionar datos que podrían respaldar ensayos posteriores de medicamentos potencialmente reutilizables.

La oportunidad que ofrece el análisis de big data, si se acoge con curiosidad y flexibilidad, pero con cautela, podría conducir a una reconceptualización del diagnóstico psiquiátrico, una comprensión más profunda de los procesos fisiopatológicos, una mejor caracterización de los pacientes, la definición de tratamientos personalizados y, con suerte, mejores resultados clínicos y personales. Podemos vislumbrar un camino circular de descubrimiento, en el que los nuevos hallazgos derivados de la exploración de big data confieren un impulso adicional a las investigaciones mecanicistas basadas en hipótesis, cuyos conocimientos, a su vez, conducen a nuevas exploraciones predefinidas y prerregistradas en conjuntos de datos extensos. Pero sería fundamental asegurar que los modelos explicativos que surjan de este proceso sean lo suficientemente complejos como para representar la realidad, pero a la vez lo suficientemente sencillos como para resultar útiles en la práctica psiquiátrica.

David S. Baldwin
University Department of Psychiatry, Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

1. Stein DJ, Kessler RC, Torous J et al. World Psychiatry 2026;25:388-413.
2. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. World Psychiatry 2023;22:352-65.
3. Angst J, Gamma A, Baldwin DS et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2009;259:37-45.
4. Wieringa S, Greenhalgh T. Implement Sci 2015;10:45.
5. Baldwin DS, Dang M, Farquharson L et al. Compr Psychiatry 2021;104:152212.
6. Wild CP. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1847-50.
7. Köhne ACJ, van Os J. Psychol Med 2021;50:1409-11.
8. Kas MJH, Penninx BWJH, Knudsen GM et al. Mol Psychiatry 2025;30:3846-55.
9. Hernán MA, Robins JM. Am J Epidemiol 2016;183:758-64.

DOI:10.1002/wps.70091

(Baldwin DS. Is bigger better? World Psychiatry 2026;25:423–424)

¿Pueden los big data responder a las grandes preguntas sobre trastornos mentales específicos? El ejemplo del trastorno obsesivo-compulsivo

Stein et al[1] describen los avances recientes y las limitaciones actuales en el uso de "big data" en psiquiatría. Aquí ofrecemos una breve descripción general de estos avances y limitaciones, utilizando como ejemplo un trastorno mental específico sobre el que la investigación ha sido particularmente activa en las últimas décadas: el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Tres preguntas principales siguen planteando retos a la investigación sobre este trastorno: a) ¿cuáles son sus causas?; b) ¿qué tratamientos funcionan mejor para cada persona?; y c) ¿cómo aumentar el acceso a la atención basada en la evidencia? Se están utilizando enfoques basados en big data para abordar cada una de estas preguntas.

La cuestión de las causas de TOC abarca múltiples niveles de explicación, desde factores de riesgo genéticos y ambientales que actúan durante el desarrollo, hasta alteraciones en los circuitos cerebrales y los procesos cognitivos que dan lugar a los síntomas. Los enfoques de big data están en una posición privilegiada para abordar esta complejidad si se aplican dentro de un marco causal claro que distinga la etiología de la fisiopatología.

La etiología se refiere a los procesos causales que llevan a un individuo a desarrollar TOC. El modelo predominante postula que la vulnerabilidad genética interactúa con factores ambientales a lo largo del desarrollo para determinar el riesgo. Los estudios de asociación de genoma completo y los análisis de variantes raras apenas ahora alcanzan tamaños de muestra suficientes para identificar asociaciones genéticas sólidas con el TOC[2]. Sin embargo, el descubrimiento de genes es solo el primer paso. Comprender

cómo el riesgo genético contribuye al TOC requiere rastrear los efectos de los genes en el cerebro en desarrollo mediante procesos transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos, aprovechando sistemas experimentales y trasladándolos a humanos. Los factores ambientales (p. ej., complicaciones perinatales, infección e inflamación, traumatismos, toxinas, contexto cultural) también se han relacionado con el riesgo de TOC[3]. Capturar estas influencias de forma sistemática a lo largo del tiempo presenta desafíos sustanciales. Por lo tanto, desentrañar la etiología del TOC requiere no solo muchos tipos de datos diferentes, sino también modelos estadísticos que puedan manejar datos multidimensionales, longitudinales y multinivel, y representar las interacciones entre genes, entornos y procesos de desarrollo. Esto no es solo un desafío para obtener muestras más grandes, sino también para formular hipótesis claras sobre las vías causales, recopilar datos sólidos en múltiples niveles de análisis y desarrollar marcos analíticos capaces de integrar diversos tipos de datos sin dejar de ser interpretables.

La fisiopatología se refiere a los mecanismos cerebrales y conductuales a través de los cuales se expresan y mantienen los síntomas de TOC. Numerosos estudios han documentado alteraciones en los procesos cognitivos y afectivos (p. ej., función ejecutiva, extinción del miedo, valoración de la recompensa) y en la estructura y función cerebral, lo que implica a los circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales[4]. A pesar del volumen de investigación, ha sido difícil identificar biomarcadores robustos y clínicamente relevantes de los perfiles clínicos obsesivo-compulsivos (OC), lo que dificulta la identificación de vínculos entre las alteraciones cerebrales y los síntomas OC. Además, los estudios previos a menudo reclutaron muestras pequeñas y utilizaron métodos heterogéneos, lo que dio lugar a hallazgos difíciles de replicar. Es importante destacar que las alteraciones cerebrales observadas en individuos con TOC deben entenderse como fenotipos intermedios –mecanismos moldeados por procesos etiológicos previos y probablemente alterados por la duración de la enfermedad y el tratamiento– en lugar de causas en sí mismas.

Se han iniciado esfuerzos de colaboración a gran escala para abordar estas limitaciones, intentando vincular etiología y fisiopatología. Al combinar datos de neuroimagen de estudios realizados en todo el mundo, el consorcio ENIGMA-OCD ha reunido muestras muy grandes, lo que permite realizar metaanálisis y megaanálisis de datos de neuroimagen estructural y funcional de individuos con TOC y controles sanos. Los hallazgos revelan que algunos efectos previamente reportados son pequeños pero reproducibles, mientras que otros no se replican a gran escala o parecen ser efectos de la medicación, lo que ayuda a recalibrar las expectativas sobre la magnitud de los efectos y a mejorar el rigor en este campo.

ENIGMA-OCD se basa en datos recopilados retrospectivamente: los protocolos clínicos y de imagen no se armonizaron entre los centros. Esta heterogeneidad introduce una varianza sustancial entre centros y limita los análisis más detallados centrados en las asociaciones cerebro-conducta, incluyendo los esfuerzos para identificar subgrupos clínicamente relevantes.

Para abordar esta limitación, el Estudio Global del TOC armonizó métodos clínicos, neurocognitivos y de neuroimagen en cinco centros internacionales, reclutando a 250 adultos con TOC sin medicación y 250 voluntarios sanos emparejados[6]. Mediante neuroimagen multimodal y tareas cognitivas específicas diseñadas para explorar los circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales, el estudio busca identificar biofirmas reproducibles asociadas con los perfiles clínicos OC, en lugar del diagnóstico *per se*. Los hallazgos preliminares sugieren relativamente pocas diferencias cerebrales entre casos y controles, pero asociaciones más informativas entre medidas cerebrales y cognitivas específicas y los perfiles clínicos OC, lo que respalda un enfoque cerebro-conducta, en lugar de un enfoque cerebro-diagnóstico.

Si bien el Estudio Global del TOC proporciona un fenotipado profundo y armonizado, el tamaño de su muestra limita el uso de enfoques más flexibles y basados en datos que buscan descubrir características cerebrales y conductuales latentes o novedosas, sin imponer supuestos *a priori* sobre categorías diagnósticas, estructura de síntomas o circuitos neuronales[7]. Para satisfacer esta necesidad, una nueva iniciativa, MEGA-OCD (R01MH138569), aprovecha las fortalezas complementarias de ENIGMA-OCD y del Estudio Global del TOC, combinando muestras a gran escala con un fenotipado exhaustivo y aplicando enfoques multivariados como la fusión multimodal, el modelado normativo y la agrupación basada en síntomas, para identificar firmas cerebrales relacionadas con el fenotipo clínico, predecir el resultado del tratamiento y reflejar la expresión génica.

Si bien la investigación etiológica y fisiopatológica avanza, las personas con TOC requieren un tratamiento eficaz de inmediato. Las intervenciones de primera línea –inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) y terapia cognitivo-conductual (TCC) con exposición y prevención de respuesta– permiten que hasta la mitad de los pacientes consigan reducir los síntomas al mínimo[8]. Para el resto, los médicos recurren a una amplia gama de opciones farmacológicas, psicoterapéuticas, neuromoduladoras y quirúrgicas, y la selección del tratamiento se basa principalmente en el método de ensayo y error.

Los enfoques de big data ofrecen el potencial de reducir esta incertidumbre al identificar predictores, moderadores y mediadores de la respuesta al tratamiento. Un ambicioso ensayo en curso en China (clinicaltrials.govNCT04539951) ejemplifica esta estrategia, reclutando a 1.600 personas sin tratamiento previo con TOC para determinar las estrategias farmacológicas óptimas tras el tratamiento de primera línea con IRS. Al ser el ensayo sobre TOC más grande hasta la fecha, tiene la potencia estadística necesaria para detectar moderadores y mediadores del resultado clínicamente relevantes. Los hallazgos de estos estudios a gran escala pueden motivar estudios de seguimiento mecanicistas para probar las vías causales.

Sin embargo, los ensayos más grandes no son inherentemente mejores. Con muestras muy grandes, las pequeñas diferencias pueden alcanzar significación estadística sin relevancia clínica, y las intervenciones que benefician solo a subgrupos específicos pueden no replicarse si la heterogeneidad no se anticipa explícitamente en el diseño del estudio. Esto requiere hipótesis *a priori* sobre qué tratamiento funcionará mejor para cada persona, junto con medidas y modelos analíticos capaces de poner a prueba estas preguntas directamente. Por lo tanto, los enfoques de big data en la investigación de tratamientos deben estar basados en hipótesis y tener una base clínica sólida para integrar información clínica, conductual y biológica, y así allanar el camino hacia la psiquiatría de precisión, en lugar de identificar un único tratamiento "óptimo" para todos los pacientes.

Los avances en la comprensión y el tratamiento solo mejorarán la salud mental pública si las personas con TOC pueden acceder a una atención basada en la evidencia. Sin embargo, la mayoría no lo hace, debido a barreras a nivel del sistema, del clínico y del paciente[9]. Los enfoques de big data pueden ayudar a identificar y abordar estas brechas. Los análisis de los registros electrónicos de salud han documentado importantes deficiencias en la atención

del TOC (p. ej., https://iocdf.org/ocdca.recrisis), mientras que las plataformas digitales basadas en inteligencia artificial (IA) para la detección, la atención basada en mediciones y la asignación de cuidados están evolucionando rápidamente (p. ej., www.springhealth.com) y pueden adaptarse para subsanar estas deficiencias en la atención al TOC.

Iniciativas nacionales, como el uso de plataformas digitales en Suecia para ofrecer prevención de exposición y respuesta a gran escala (www.internetpsykiatri.se), demuestran cómo la tecnología puede transformar el acceso sin sacrificar la fidelidad. Las herramientas emergentes de IA también pueden respaldar métodos escalables para capacitar a los profesionales clínicos en la aplicación de la prevención de exposición y respuesta, y para monitorizar su fidelidad. Como ocurre con todas las aplicaciones de big data, estas innovaciones deben evaluarse cuidadosamente para garantizar que complementen, en lugar de reemplazar, el juicio clínico, y que no exacerben las desigualdades existentes.

En resumen, el ejemplo de la investigación sobre TOC demuestra que los big data no son un fin en sí mismo, sino una herramienta. Cuando se aplican estratégicamente, guiados por la teoría, basados en la realidad clínica y evaluados con humildad, pueden ayudar a abordar las grandes preguntas sobre trastornos mentales específicos. La promesa de los big data no reside únicamente en conjuntos de datos cada vez mayores, sino en integrar la comprensión causal, el rigor metodológico y la perspicacia clínica para mejorar la vida de las personas con enfermedades mentales.

Helen Blair Simpson, Melanie Wall
Department of Psychiatry, Columbia University Irving Medical College, New York, NY, USA; New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

1. Stein DJ, Kessler RC, Torous J et al. World Psychiatry 2026;25:388-413.
2. Strom NI, Gerring ZF, Galimberti M et al. Nat Genet 2025;57:1389-401.
3. Brander G, Perez-Vigil A, Larsson H et al. Neurosci Biobehav Rev 2016;65:36-62.
4. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C et al. Nat Rev Dis Primers 2019;5:52.
5. van den Heuvel OA, Boedhoe PSW, Bertolin S et al. Hum Brain Mapp 2022;43:23-36.
6. Simpson HB, van den Heuvel OA, Miguel EC et al. BMC Psychiatry 2020;20:68.
7. Genon S, Eickhoff SB, Kharabian S. Nat Rev Neurosci 2022;23:307-18.
8. Simpson HB, Hupper JD, Petkova E et al. J Clin Psychiatry 2006;67:269-76.
9. Senter MS, Patel SR, Dixon LB et al. Psychiatr Serv 2021;72:784-93.

DOI:10.1002/wps.70092

(Simpson HB, Wall M. Can big data answer the big questions about specific mental disorders? The example of obsessive-compulsive disorder. World Psychiatry 2026;25:424–426)

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Atlas basado en la evidencia de factores de riesgo y protección para los trastornos psicóticos: una revisión general para fundamentar el pronóstico y la prevención personalizados

Claudia Aymerich[1-3], Michele De Prisco[3-6], Antonio Melillo[7,8], Borja Pedruzo[2,3,9,10], Ana Catalan[2,3,9,10], Dominic Oliver[8,11-14], Kelly Diederen[15], James MacCabe[15-17], Ricardo Twumasi[15], Rudolf Uher[18], Cathy Davies[8,19], Luis Alameda[15,20,21], Celso Arango[22,23], Eduard Vieta[3-6], Christoph U. Correll[24-27], Crick Lund[28,29], Merete Nordentoft[30,31], Thomas A. Pollak[15], Dong Keon Yon[32], Samuele Cortese[33-37], Laura Fusar-Poli[38,39], Stefano Damiani[38], Sameer Jauhar[40], Luigi Grassi[41,42], Alessio Maria Monteleone[7], Manuel Capra[39], Ilaria Stirpe[39], Giovanni de Girolamo[43], Gonzalo Salazar de Pablo[1,44,45], Simon Cervenka[46,47], Marco Solmi[27,48-50], Matteo Tonna[51,52], Robin Murray[15,44], Oliver Howes[15,53], Joaquim Radua[8,54], Paolo Fusar-Poli[8,38,55,56]

[1]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [2]Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, OSI Bilbao-Basurto, Universidad del País Vasco, Bilbao, España; [3]Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; [4]Instituto de Neurociencias, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; [5]Unidad de Trastornos Bipolar y Depresivo, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España; [6]Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España; [7]Department of Psychiatry, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy; [8]Early Psychosis: Interventions & Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [9]Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario de Basurto, Osakidetza, Bilbao, España; [10]Departamento de Neurociencia, Universidad del País Vasco, Leioa, España; [11]Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; [12]NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre, Oxford, UK; [13]OPEN Early Detection Service, Oxford Health NHS Foundation Trust, Oxford, UK; [14]Institute for Mental Health and Centre for Human Brain Health, University of Birmingham, Birmingham, UK; [15]Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [16]NIHR Biomedical Research Centre for Mental Health South London and Maudsley NHS, London, UK; [17]National Psychosis Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; [18]Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; [19]Department of Neuroimaging, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [20]Service of General Psychiatry, Treatment and Early Intervention in Psychosis Program, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; [21]Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España; [22]Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; [23]CIBERSAM, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; [24]Division of Psychiatry Research, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; [25]Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; [26]Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; [27]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; German Center for Mental Health, partner site Berlin, Berlin, Germany; [28]Centre for Global Mental Health, Health Service and Population Research Department, King's College London, London, UK; [29]Alan J. Flisher Centre for Public Mental Health, Department of Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; [30]Copenhagen Research Center for Mental Health, Copenhagen University Hospital-Mental Health Services, Copenhagen, Denmark; [31]Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; [32]Department of Pediatrics, Kyung Hee University Medical Center, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea; [33]Developmental EPI (Evidence synthesis, Prediction, Implementation) Lab, Centre for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK; [34]Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; [35]Hampshire and Isle of Wight Healthcare Foundation NHS Trust, Southampton, UK; [36]Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York University Child Study Center, New York, NY, USA; [37]Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari "Aldo Moro", Bari, Italy; [38]Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; [39]IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia, Italy; [40]Centre for Affective Disorders, Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [41]Institute of Psychiatry, Department of Neuroscience and Rehabilitation, University of Ferrara, Ferrara, Italy; [42]Department of Mental Health and Pathological Addiction, Local Health Trust and Sant'Anna University Hospital, Ferrara, Italy; [43]Unit of Epidemiological Psychiatry and Digital Mental Health, IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italy; [44]South London and Maudsley NHS Foundation Mental Health Trust, London, UK; [45]Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital Universitario "G. Marañón", Madrid, España; [46]Centre for Psychiatry Research, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, and Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Stockholm, Sweden; [47]Department of Medical Sciences, Psychosis Research and Preventive Psychiatry, Uppsala University, Uppsala, Sweden; [48]SCIENCES lab, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Ottawa, ON, Canada; [49]Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; [50]Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada; [51]Department of Medicine and Surgery, Psychiatric Unit, University of Parma, Parma, Italy; [52]Department of Mental Health, Local Health Service, Parma, Italy; [53]Psychiatric Imaging Group, Institute of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK; [54]Grupo de Imagenología de los Trastornos Relacionados con el Estado de Ánimo y la Ansiedad, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERSAM, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; [55]Outreach and Support in South-London Service (OASIS), South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; [56]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

Es fundamental identificar factores de riesgo y protección actualizados y basados en la evidencia para los trastornos psicóticos para avanzar en el conocimiento científico y clínico de su etiología. Desde la última revisión general publicada en esta revista, la base de evidencia se ha ampliado considerablemente. Siguiendo un protocolo prerregistrado, realizamos una búsqueda en Web of Science de revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios observacionales publicados entre la fecha de la última revisión general (1 de febrero de 2017) y el 31 de marzo de 2025, que examinaran las asociaciones de factores o antecedentes sociodemográficos, parentales, perinatales y posteriores con los diagnósticos de trastornos psicóticos no orgánicos según la CIE/DSM (cualquier versión). Clasificamos las asociaciones entre cada factor potencial y los trastornos psicóticos utilizando criterios de clasificación internacional estandarizados: convincente (clase I), altamente sugestiva (clase II), sugestiva (clase III) y débil (clase IV). También realizamos análisis de sensibilidad: a) reduciendo el criterio de clasificación de más de 1.000 casos a 500; b) restringiendo el análisis a estudios prospectivos (factores de clase I-II); y c) probando estimaciones más robustas de la incertidumbre (método Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman). Posteriormente, estimamos la fracción atribuible poblacional (FAP) para los factores de clase I-III potencialmente modificables. La calidad de los estudios se evaluó con la herramienta AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews –Herramienta de Medición para la Evaluación de Revisiones Sistemáticas–). Se incluyeron un total de 69 revisiones sistemáticas y metaanálisis, que informaron sobre 970 estudios individuales y 221 factores de riesgo o protección para los trastornos psicóticos. Seis factores de riesgo mostraron evidencia convincente (clase I) de asociación: etnia negra-africana en Inglaterra (razón de probabilidades, OR=4,89; IC 95%: 4,04-5,92), etnia del sur de Asia en Inglaterra (OR=2,15; IC 95%: 1,69-2,73), edad paterna <20 años (OR=1,34; IC 95%: 1,20-1,50), peso al nacer <2.000 g (OR=1,77; IC 95%: 1,48-2,13), peso al nacer <.2500 g (OR=1,50; IC 95%: 1,38-1,64) y antecedentes maternos de tres o más embarazos previos (OR=1,32; IC 95%: 1,20-1,45). Dieciocho factores adicionales resultaron altamente sugestivos (clase II): psicosis materna, etnia

afrocaribeña en Inglaterra, cualquier trastorno de salud mental materno, pertenencia a una minoría étnica en una zona de baja densidad étnica, condición de inmigrante de primera generación, consumo de cannabis de 5 a 7 días por semana, positividad de IgG para Toxoplasma gondii, antecedentes de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), anhedonia, capacidad de identificación olfativa, coeficiente intelectual premórbido y 7 factores relacionados con anomalías físicas menores. Dos factores adicionales pasaron de la clase IV a la clase II en nuestros análisis de sensibilidad: alto riesgo clínico de psicosis (ARCP) y signos neurológicos menores. Veintiséis factores (incluidos 4 factores protectores) resultaron sugestivos (clase III), 75 fueron débiles (clase IV) y 96 no fueron significativos. Los análisis de sensibilidad restringidos a estudios prospectivos redujeron la relevancia de algunos de los factores mencionados, pero solo el total de anomalías físicas menores dejó de ser significativo. Los mayores FAP (>10%) se observaron en las adversidades infantiles (40,69%), la positividad de IgG para Toxoplasma gondii (20,47%), el consumo de cannabis de 5 a 7 días por semana (12,75%) y el estado ARCP (12,68%). Los análisis de sensibilidad, que emplearon estimaciones de incertidumbre robustas, confirmaron que, entre los factores de clase I, la etnia negra-africana en Inglaterra, el peso al nacer <2.000 g y el peso al nacer <2.500 g mantuvieron su nivel de evidencia. La puntuación media de AMSTAR fue de 7,73 (DE=2,09). Estos hallazgos proporcionan un atlas actualizado y basado en la evidencia de los factores de riesgo y protección para la psicosis, lo que permite avanzar en el conocimiento epidemiológico, perfeccionar la psiquiatría de precisión, identificar objetivos para la intervención preventiva y orientar la investigación en salud pública a nivel mundial.

Palabras clave: *Psicosis, factores de riesgo, factores sociodemográficos, factores parentales, factores perinatales, factores posteriores, antecedentes, intervención preventiva, salud pública.*

(Aymerich C, De Prisco M, Melillo A, Pedruzo B, Catalan A, Oliver D et al. Evidence-based atlas of risk and protective factors for psychotic disorders: an umbrella review to inform personalized prognosis and prevention. World Psychiatry 2026;25:427–443)

Los trastornos psicóticos tienen un inicio temprano en jóvenes[1] y se caracterizan por una profunda alteración en la experiencia vivida y el sentido de identidad[2], así como por un importante deterioro social y laboral[3]. Son una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, y representan una parte significativa de la carga asociada con los trastornos mentales y por consumo de sustancias[4].

La etiología de los trastornos psicóticos es compleja y solo se comprende parcialmente, ya que involucra factores genéticos y ambientales, así como su interacción directa[3]. Las estimaciones de heredabilidad para estos trastornos oscilan entre el 40 y el 79%[5,6], y se han identificado varios marcadores genéticos[7]. Sin embargo, décadas de investigación también han implicado diversos factores de riesgo ambientales. La consistencia y magnitud de la evidencia sobre los factores de riesgo y protección ambientales para la psicosis han permanecido dispersas, con un impacto limitado en la práctica clínica.

Para abordar esta brecha, en una publicación anterior de esta revista[8], evaluamos la consistencia y magnitud de los factores de riesgo y protección no puramente genéticos para la psicosis mediante la realización de la primera revisión general (es decir, un metaanálisis de metaanálisis) que resumía la evidencia. Sin embargo, desde ese estudio (enero de 2017), el conjunto de evidencia sobre factores de riesgo y protección para la psicosis se ha expandido exponencialmente, lo que ha dado lugar a la publicación de varias revisiones sistemáticas y metaanálisis novedosos en bases de datos internacionales[9].

Los avances en el conocimiento etiopatogénico requieren una reevaluación de la evidencia previa para confirmar los factores identificados anteriormente e investigar factores de riesgo adicionales que reflejen las tendencias y descubrimientos científicos emergentes. Un mapeo regular de los factores de riesgo y protección basados en la evidencia para los trastornos psicóticos es un paso esencial para informar el conocimiento científico, clínico y de salud pública en varios niveles. Por ejemplo, la incorporación de la psiquiatría de precisión a la práctica clínica real se ve actualmente obstaculizada, entre otros factores, por un conocimiento fragmentado y heterogéneo sobre los predictores más sólidos de resultados. Identificar predictores basados en la evidencia es fundamental para desarrollar y validar modelos de predicción clínica individualizados que permitan pronosticar los resultados clínicos en los trastornos psicóticos.

Asimismo, el desarrollo de estrategias de detección e intervenciones preventivas eficaces depende de una comprensión precisa de qué factores son objetivos plausibles de modificación y en qué etapa del desarrollo pueden ser más relevantes. Debido a la gran cantidad de hallazgos, a menudo contradictorios, incluso entre diferentes metaanálisis sobre el mismo tema, esta información no está fácilmente disponible.

En tercer lugar, a nivel de salud pública, los recursos preventivos son limitados y existe incertidumbre sobre qué objetivos deben priorizarse. Estimar la fracción atribuible poblacional (FAP) de factores de riesgo potencialmente modificables[10], basándose en la evidencia de revisiones generales, sería esencial para identificar objetivos de mayor impacto y orientar una asignación más rentable de los esfuerzos preventivos a nivel poblacional.

Esta revisión general tiene como objetivo abordar las deficiencias en epidemiología, psiquiatría de precisión, prevención y salud pública, mediante la síntesis sistemática de la evidencia actualizada sobre factores de riesgo y protección para los trastornos psicóticos, la provisión de estimaciones de efectos cuantificados y la evaluación de su credibilidad utilizando criterios establecidos sensibles al sesgo[11]. También se estimó la FAP para los factores más robustos y potencialmente modificables, lo que indica su potencial impacto a nivel poblacional. Posteriormente, se interpretan los hallazgos para fundamentar la epidemiología, la modelización de la predicción clínica y las estrategias de prevención y salud pública.

MÉTODOS

El protocolo del estudio se publicó previamente en Open Science Framework (https://osf.io/cqjt7).

La búsqueda sistemática y la extracción de datos se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de los Elementos de Informe Preferidos para Resúmenes de Revisiones (PRIOR)[12] y las directrices del Metaanálisis de Estudios Observacionales en Epidemiología (MOOSE)[13] (ver también información complementaria).

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Primero, recuperamos las revisiones sistemáticas evaluadas en nuestra revisión general anterior, que abarcó estudios hasta el 31 de enero de 2017. A continuación, realizamos búsquedas en la base de datos Web of Science (que incluye la Core Collection, el BIOSIS Citation Index, la Base de Datos de Revistas Coreanas KCI, MEDLINE, el Russian Science Citation Index y el SciELO

Citation Index, así como el Registro Central Cochrane de Revisiones y las bases de datos Ovid/PsycINFO) para identificar revisiones sistemáticas y metaanálisis adicionales de estudios observacionales que examinaran la asociación entre posibles factores y trastornos psicóticos, publicados entre el 1 de febrero de 2017 y el 31 de marzo de 2025, sin restricciones de idioma.

Para garantizar la coherencia, utilizamos la misma estrategia de búsqueda y las mismas bases de datos que en la revisión general anterior (ver también información complementaria): "revisión sistemática" O "metaanálisis" O "metarrevisión" O "metaanalítico" O "meta-análisis" Y "psicosis" O "psicótico" O "esquizofren*". La búsqueda electrónica se complementó con una búsqueda manual en las listas de referencias de los artículos incluidos y con la consulta a expertos en la materia para identificar estudios adicionales relevantes.

Los criterios de elegibilidad se definieron *a priori* de la siguiente manera: a) revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales (p. ej., estudios de casos y controles, de cohortes o ecológicos) publicados en revistas con revisión por pares; b) que examinaran la asociación entre factores o antecedentes sociodemográficos, parentales, perinatales y posteriores, y cualquier trastorno psicótico no orgánico según la CIE o el DSM (p. ej., trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo con características psicóticas); y c) que incluyeran un grupo de comparación de individuos sin diagnóstico de trastorno psicótico. Los artículos se revisaron inicialmente por título y resumen, según estos criterios. Posteriormente, se evaluaron en detalle los textos completos de los estudios potencialmente elegibles. Cuando la información disponible era insuficiente para identificar los estudios primarios incluidos en la revisión, nos pusimos en contacto con los autores correspondientes para solicitar información adicional.

En consonancia con la revisión general anterior, excluimos: a) revisiones sistemáticas sin metaanálisis y metaanálisis no basados en una búsqueda sistemática; b) revisiones sistemáticas y metaanálisis centrados exclusivamente en marcadores puramente genéticos de trastornos psicóticos; c) revisiones sistemáticas y metaanálisis que investigaran biomarcadores, ya que requieren enfoques metodológicos específicos y análisis independientes; y d) publicaciones no sometidas a revisión por pares (es decir, actas de congresos, tesis doctorales).

Cuando dos artículos presentaban conjuntos de datos superpuestos sobre el mismo factor, conservamos para el análisis principal el artículo con el conjunto de datos más grande. En caso de empate, se dio preferencia al artículo con la mayor calidad metodológica (ver más adelante). Conservamos los factores de la revisión general anterior[2] que no fueron reemplazados por nuevos metaanálisis con una muestra mayor. Actualizamos las asociaciones de los factores identificados en la revisión general anterior para los cuales se identificaron metaanálisis más amplios.

Cada artículo individual incluido en los metaanálisis también se evaluó según los mismos criterios de inclusión y exclusión, con el requisito adicional de que los trastornos psicóticos no orgánicos se definieran según cualquier edición de la CIE[14] o el DSM[15]. Cada texto completo fue revisado de forma independiente por dos investigadores (AM y BP), y las discrepancias se resolvieron mediante discusión y arbitraje por un tercer investigador (CA). Además, se utilizaron los clasificadores de IA DistillerSR[16] para identificar posibles registros omitidos en la lista de títulos y resúmenes, que fueron posteriormente reevaluados manualmente por un investigador (CA).

Los supuestos factores de riesgo y protección se clasificaron, siguiendo nuestra revisión general previa[8], en cuatro grupos: sociodemográficos y parentales (antecedentes demográficos y características parentales), perinatales (afecciones y exposiciones ocurridas durante el embarazo, el parto o el periodo neonatal inmediato), factores posteriores (exposiciones ambientales y eventos vitales que surgen después del periodo perinatal) y antecedentes (desviaciones premórbidas en el funcionamiento o el desarrollo que pueden reflejar una expresión temprana o procesos que modifican el riesgo). Es importante destacar que estas categorías solo tienen valor descriptivo y no afectan el cálculo metaanalítico (es decir, no agrupamos factores dentro de la misma categoría para estimar el tamaño del efecto general).

Extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo (calidad)

Dos investigadores (AM y BP) realizaron la extracción de datos de forma independiente, y las discrepancias se resolvieron por consenso bajo la supervisión de un investigador sénior (CA). Los factores de riesgo y protección se extrajeron según la definición de los metaanálisis originales, sin subdividir los factores ni combinarlos entre factores similares. Cuando se disponía de resultados tanto agrupados como de subgrupos, se prefirieron las estimaciones agrupadas debido a un mayor tamaño muestral. Tras la evaluación de elegibilidad, se extrajeron los datos a nivel de los estudios individuales incluidos en cada revisión sistemática o metaanálisis.

Para cada estudio individual, registramos las siguientes variables: primer autor y año de publicación, tipo de diagnóstico psicótico y criterios diagnósticos utilizados, factor investigado, número de casos y controles expuestos y no expuestos (o, cuando no estaban disponibles, tamaños totales de la muestra y la medida de asociación informada, preferiblemente sin ajustar, con intervalos de confianza del 95%, IC), y diseño del estudio (transversal o longitudinal). Para las variables continuas (medias y desviaciones estándar), asumimos una distribución de probabilidad continua y derivamos las frecuencias correspondientes de individuos en los grupos necesarios para calcular las razones de probabilidades (OR), siguiendo métodos previamente validados mediante metaanálisis en el campo[17]. Cuando los datos se presentaban únicamente en formato gráfico, se digitalizaron y extrajeron utilizando WebPlotDigitizer[18]. Los datos se formatearon según las especificaciones del paquete R *metaumbrella*[19].

Para mantener la coherencia con la revisión general anterior, el riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta AMSTAR[20] (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews) (Herramienta de Medición para Evaluar Revisiones Sistemáticas), un instrumento validado de 11 ítems que evalúa la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados y no aleatorizados. Además, el riesgo de sesgo también se evaluó con la versión más reciente de la herramienta, AMSTAR-2[21].

Análisis estadístico

Los cálculos metaanalíticos se realizaron con el paquete R *metaumbrella*, versión 4.2.2[19]. Los modelos de efectos aleatorios se ajustaron mediante máxima verosimilitud restringida (REML). Cuando los análisis REML no convergieron, se aplicó el método Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman[22]. Todos los resultados se presentaron como OR equivalentes (ORe), una métrica estandarizada que permite convertir diferentes medidas del tamaño del efecto (p. ej., razones de riesgo [RR], razones de tasas de incidencia [IRR]) en

una escala de OR común, facilitando así la comparabilidad entre factores[8]. Dado que las tasas de eventos en los estudios incluidos fueron generalmente <10%, las OR proporcionan una aproximación cercana a las RR.

Evaluamos la credibilidad de cada asociación utilizando criterios preestablecidos[11]. Las asociaciones se clasificaron como convincentes (clase I), altamente sugestivas (clase II), sugestivas (clase III), débiles (clase IV) o no significativas. La evidencia de clase I requiere más de 1000 casos, $p<10^{-6}$, ausencia de evidencia de efectos de estudios pequeños o exceso de sesgo de significación, un intervalo de predicción que excluya el valor nulo, que el estudio más grande sea nominalmente significativo y que no haya una gran heterogeneidad (es decir, $I^2<50\%$). La clase II requiere más de 1.000 casos, $p<10^{-6}$, y un estudio nominalmente significativo de mayor tamaño. La clase III requiere más de 1.000 casos y $p<10^{-3}$. La clase IV solo requiere p<0,05.

Para evaluar la solidez de nuestros resultados, se realizaron tres análisis adicionales. Primero, dado que la psicosis es una condición relativamente infrecuente, realizamos un análisis de sensibilidad reduciendo el umbral del criterio de más de 1.000 casos a 500 casos, como se ha aplicado previamente en estudios en este campo[23]. Segundo, se realizó un análisis de sensibilidad para los factores clasificados como de clase I-II, utilizando únicamente estudios prospectivos (según se definen en cada estudio individual) para evaluar la dirección temporal de la asociación y abordar la posible causalidad inversa. Tercero, se realizó un análisis adicional de todos los nuevos factores utilizando el método Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman, que proporciona una cobertura de intervalo de confianza más conservadora, especialmente cuando el número de estudios es <10 o la varianza entre estudios es elevada.

Finalmente, se estimó la FAP para factores modificables (según consideraciones clínicas) de clase I-III con datos de prevalencia fiables, cuantificando la proporción de casos de enfermedad en la población atribuibles a cada factor de riesgo. En un escenario de exposición ideal, la FAP equivale a la reducción proporcional de la enfermedad a nivel poblacional una vez que se aborda completamente un factor de riesgo (es decir, se erradica por completo, lo cual es un escenario hipotético)[24], lo que puede ayudar a priorizar los objetivos preventivos.

La FAP se calculó utilizando la fórmula de Levin, que requiere la estimación del riesgo relativo y la prevalencia del factor de riesgo[10]. Para obtener estimaciones de prevalencia sólidas con los

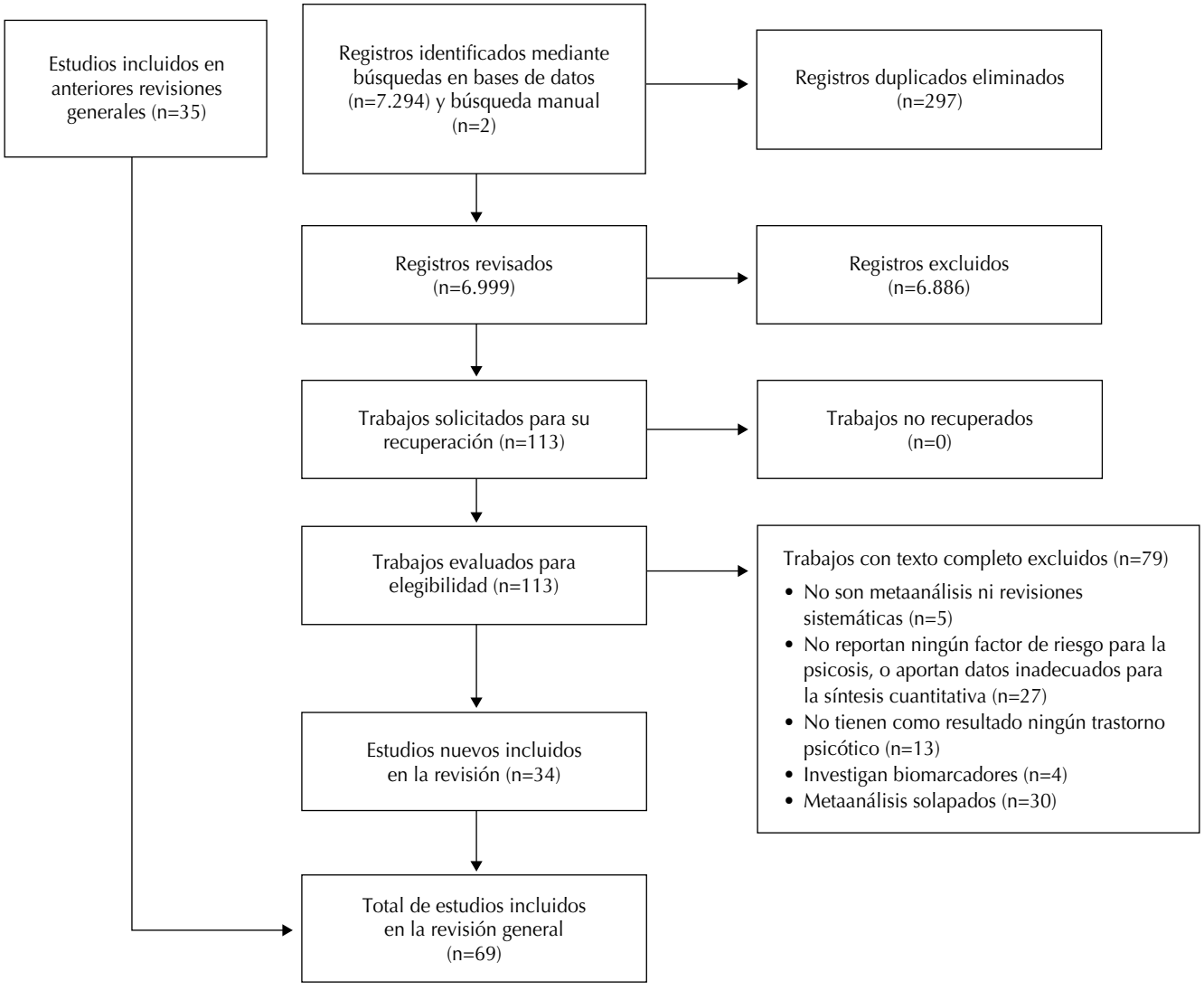

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA 2020.

correspondientes IC, aplicamos un enfoque de varios pasos previamente validado en otros estudios en este campo[10]: los datos de prevalencia se obtuvieron preferiblemente de la versión más reciente del Estudio de Carga Global de Enfermedad; cuando no estaban disponibles, priorizamos los informes globales de prevalencia a nivel poblacional de agencias internacionales, seguidos de metaanálisis o revisiones sistemáticas y, como última opción, estudios individuales representativos basados en la población, teniendo en cuenta esto[10] (ver también información complementaria).

RESULTADOS

Registros recuperados

En total, se identificaron 6.999 registros, de los cuales 113 fueron examinados para determinar su elegibilidad y 34 cumplieron con los criterios de inclusión17,25-57, incluidos dos estudios identificados mediante búsqueda manual y consulta con expertos en el campo[56,57] (ver también información complementaria). Además, se conservaron 35 estudios de la revisión general anterior[58-92], lo que resultó en un total de 69 estudios incluidos en la revisión general (ver Figura 1 y la información complementaria). Al igual que en la revisión anterior[8], el estado de alto riesgo clínico de psicosis (ARCP) fue el único factor de riesgo potencial para el cual no se incluyó un grupo de control sano, utilizando en su lugar controles que buscaban ayuda y que se sometieron a una evaluación de ARCP, pero que no cumplieron con los criterios pertinentes[56].

En total, 69 metaanálisis elegibles, que comprenden 970 estudios individuales, informaron 221 potenciales factores de riesgo o protección para los trastornos psicóticos. Estos estudios abarcaron 48 países en 6 continentes; 351 (36,19%) fueron longitudinales y 148 (15,26%) fueron prospectivos. De los 221 factores, 135 fueron identificados recientemente (101) o actualizados (34) con respecto a la revisión anterior, ya que desde entonces se han publicado metaanálisis más completos con mayor número de estudios elegibles, y 86 fueron confirmados en comparación con la revisión general anterior.

Resumen de asociaciones

El número de casos superó los 1.000 para 119 factores (53,85%). De los 221 factores analizados, 126 (57,01%) mostraron un efecto estadísticamente significativo ($p<0,05$) según el modelo de efectos aleatorios, pero solo 46 (20,81%) alcanzaron el umbral de $p<10^{-6}$. Se observó una heterogeneidad elevada ($I^2>50\%$) en 107 factores (48,42%), mientras que el intervalo de predicción del 95% excluyó el valor nulo en 40 factores (18,10%). Se detectaron evidencias de efectos de estudios pequeños y sesgo de significación excesiva en 21 (9,5%) y 29 (13,12%) factores, respectivamente.

Clasificación del nivel de evidencia de las asociaciones

Entre los 221 factores, seis factores de riesgo mostraron un nivel de asociación convincente (clase I). Tres fueron factores sociodemográficos o parentales: etnia negra-africana en Inglaterra (OR=4,89; IC 95%: 4,04-5,92); etnia del sur de Asia en Inglaterra (OR=2,15; IC 95%: 1,69-2,73); y edad paterna <20 años (OR=1,34; IC 95%: 1,20-1,50). Tres fueron factores perinatales: peso al nacer <2.000 g (OR=1,77; IC 95%: 1,48-2,13); peso al nacer <2.500 g (OR=1,50; IC 95%: 1,38-1,64); y antecedentes maternos de tres o más embarazos previos (OR=1,32; IC 95%: 1,20-1,45) (ver Tabla 1 y Figuras 2-3).

Para 18 factores de riesgo, se observó evidencia altamente sugestiva de asociación (clase II). Cinco fueron factores sociodemográficos o parentales: psicosis materna (OR=7,64); etnia negra-caribeña en Inglaterra (OR=5,22); cualquier trastorno de salud mental materna (OR=4,80); pertenencia a una minoría étnica en una zona de baja densidad étnica (IRR=3,71); y condición de inmigrante de primera generación (OR=2,07). Dos fueron factores posteriores: consumo de cannabis de 5 a 7 días por semana (OR=5,13) y positividad de IgG para Toxoplasma gondii (OR=1,97). Once fueron antecedentes: antecedentes de TDAH (OR=5,63); anhedonia (ORe=4,41); anomalías físicas menores (incluidas anomalías de la boca: ORe=4,63; cabeza: ORe=2,97; región craneofacial: ORe=2,95; ojos: ORe=2,77; pies: ORe=2,51; anomalías periféricas: ORe=2,84; y anomalías físicas menores totales: ORe=3,94); CI premórbido (ORe=0,47) y capacidad de identificación olfativa (ORe=0,19) (ver Tabla 1, Figuras 2-5 y la información complementaria).

También se encontraron indicios de asociación (clase III) para otros 22 factores de riesgo. De ellos, 10 eran factores sociodemográficos o parentales: trastorno psicótico parental (OR=3,83); cualquier trastorno de salud mental paterno (OR=2,94); etnia negra en EEUU (OR=2,49); etnia mixta en Inglaterra (OR=2,28); condición de inmigrante del norte de África en Europa (IRR=2,22); entorno urbano (OR=2,19); condición de minoría étnica en una zona de alta densidad étnica (IRR=2,11); condición de inmigrante de segunda generación (OR=1,84); edad materna >35 años (OR=1,26); y edad materna <20 años (OR=1,15). Cinco eran factores perinatales: tabaquismo durante el embarazo (OR=1,82); bajo peso para la edad gestacional (OR=1,48); peso al nacer entre 2.500 y 2.999 g (OR=1,22); cualquier infección materna durante el embarazo (OR=1,24); y nacimiento en invierno (OR=1,05). Dos fueron factores posteriores: adversidades en la infancia (OR=2,87); y cualquier infección tratada en el hospital durante la infancia (OR=1,31). Cinco fueron antecedentes: retraimiento social en la infancia (ORe=2,91); anomalías físicas menores en la mano (ORe=2,88) y las orejas (ORe=2,79); no ser diestro (OR=1,58); y rendimiento académico general (ORe=0,61) (ver Tabla 1 y Figuras 2-5).

Además, identificamos cuatro factores protectores con evidencia sugestiva (clase III): edad materna entre 25 y 29 años (OR=0,92) o entre 20 y 24 años (OR=0,93); y peso al nacer entre 3.500 y 3.999 g (OR=0,90) o >4000 g (OR=0,86) (ver Tabla 1 y Figuras 2-3).

Se encontró evidencia débil (clase IV) para un total de 75 factores, entre ellos: consumo de cannabis entre 1 y 4 veces al mes, experiencias psicóticas, estado ARCP, complicaciones obstétricas y signos neurológicos menores. La evidencia no fue significativa para 96 factores, incluido el trastorno por consumo de metanfetaminas (ver información complementaria).

Estabilidad de la evidencia en los análisis de sensibilidad

Tras reducir el umbral del número de casos de más de 1.000 a 500 en el análisis de sensibilidad, dos factores pasaron de evidencia débil (clase IV) a evidencia altamente sugestiva (clase II): estado ARCP (RR=9,09) y signos neurológicos menores (ORe=7,59).

No se pudieron realizar análisis de sensibilidad restringidos a estudios prospectivos para nueve asociaciones inicialmente cate-

Tabla 1 Asociaciones de clase I-III de factores de riesgo y protección con trastornos psicóticos, estratificadas por clase de evidencia y magnitud decreciente.

			Características utilizadas para la clasificación del nivel de evidencia							
	n	Tamaño del efecto (IC 95%)	N	Efectos aleatorios p	I^2	PI (IC 95%)	SSE/ESB	LS	ORe	CE
Factores sociodemográficos y parentales										
Etnia negra-africana en Inglaterra	8	RR: 4,891 (4,042-5,919)	2.228	$8{,}15 \times 10^{-60}$	3%	3,500-6,835	No/No	Sí	4,891	I
Etnia del sur de Asia en Inglaterra	6	RR: 2,148 (1,69-2,731)	2.414	$4{,}27 \times 10^{-10}$	31%	1,568-2,943	No/No	Sí	2,148	I
Edad paterna <20 años	12	OR: 1,339 (1,198-1,496)	17.677	$2{,}73 \times 10^{-7}$	12%	1,181-1,516	No/No	Sí	1,339	I
Psicosis materna	6	OR: 7,645 (6,389-9,148)	33.979	$3{,}10 \times 10^{-9}$	62%	4,845-12,063	No/No	Sí	7,645	II
Etnia negra-caribeña en Inglaterra	10	RR: 5,224 (4,052-6,734)	2.580	$2{,}82 \times 10^{-37}$	64%	2,443-11,169	No/No	Sí	5,224	II
Trastorno de salud mental materno (cualquiera)	8	OR: 4,800 (2,988-7,711)	34.322	$8{,}88 \times 10^{-11}$	96%	0,985-23,395	No/No	Sí	4,800	II
Minoría étnica en zona de baja densidad étnica	5	IRR: 3,71 (2,47-5,58)	1.328	$3{,}1 \times 10^{-10}$	77%	0,950-14,430	Sí/No	Sí	3,71	II
Inmigrante de primera generación	19	RR: 2,069 (1,736-2,465)	184.589	$4{,}37 \times 10^{-16}$	95%	0,946-4,523	No/No	Sí	2,069	II
Trastorno psicótico parental	26	RR: 3,830 (2,18-6,72)	15.917	$3{,}17 \times 10^{-6}$	85%	0,317-46,140	No/No	Sí	3,830	III
Trastorno de salud mental paterno (cualquiera)	5	OR: 2,940 (1,805-4,788)	5.231	$0{,}467 \times 10^{-6}$	89%	0,637-13,574	No/No	Sí	2,940	III
Etnia negra en EEUU	5	OR: 2,493 (1,671-3,719)	3.785	$7{,}56 \times 10^{-6}$	90%	0,738-8,424	No/No	Sí	2,493	III
Etnia mixta en Inglaterra	3	RR: 2,278 (1,426-3,638)	1.886	$5{,}68 \times 10^{-4}$	0%	0,815-6,367	No/No	Sí	2,278	III
Inmigrante norteafricano en Europa	12	IRR: 2,22 (1,58-3,12)	2.577	$4{,}2 \times 10^{-6}$	65%	0,77-6,41	No/NA	Sí	2,22	III
Entorno urbano	8	OR: 2,19 (1,55-3,09)	45.791	$8{,}9 \times 10^{-5}$	99%	0,62-7,77	No/No	Sí	2,19	III
Minoría étnica en zona de alta densidad étnica	5	IRR: 2,11 (1,39-3,20)	1.328	$4{,}3 \times 10^{-4}$	58%	0,57-7,81	No/No	Sí	2,11	III
Inmigrante de segunda generación	10	RR: 1,845 (1,417-2,401)	140.925	$5{,}30 \times 10^{-6}$	96%	0,704-4,832	No/No	Sí	1,845	III
Edad materna entre 25 y 29 años	32	OR: 0,922 (0,896-0,947)	19.337	$1{,}18 \times 10^{-6}$	0%	0,891-0,953	No/No	Sí	0,922	III
Edad materna >35 años	35	OR: 1,265 (1,102-1,453)	60.495	$8{,}48 \times 10^{-4}$	96%	0,729-2,197	No/Sí	Sí	1,265	III
Edad materna <20 años	34	OR: 1,147 (1,058-1,244)	22.153	$9{,}34 \times 10^{-4}$	4%	0,939-1,401	No/No	Sí	1,147	III
Edad materna entre 20 y 24 años	31	OR: 0,932 (0,901-0,963)	19.286	$3{,}56 \times 10^{-5}$	0%	0,9-0,965	No/No	No	0,932	III
Factores perinatales										
Peso al nacer <2.000 g	17	OR: 1,773 (1,476-2,129)	7.492	$9{,}38 \times 10^{-10}$	0%	1,452-2,164	No/No	Sí	1,773	I
Peso al nacer <2.500 g	22	OR: 1,505 (1,377-1,644)	11.792	$1{,}58 \times 10^{-19}$	0%	1,369-1,654	No/No	Sí	1,505	I
Tres o más embarazos previos	10	OR: 1,317 (1,197-1,449)	3.133	$1{,}70 \times 10^{-8}$	7%	1,179-1,470	No/No	Sí	1,317	I
Fumar durante el embarazo	7	OR: 1,820 (1,346-2,462)	1.798	$1{,}01 \times 10^{-4}$	53%	0,844-3,927	No/No	No	1,820	III
Peso bajo para la edad gestacional	10	OR: 1,477 (1,256-1,737)	13.976	$2{,}46 \times 10^{-6}$	36%	1,029-2,119	No/No	Sí	1,477	III
Peso al nacer entre 2.500 y 2.999 g	14	OR: 1,224 (1,156-1,296)	8.169	$2{,}53 \times 10^{-6}$	0%	1,139-1,316	No/No	Sí	1,224	III
Infección materna durante el embarazo (cualquiera)	3	OR: 1,239 (1,097-1,399)	12.142	$5{,}53 \times 10^{-4}$	32%	0,852-1.800	No/No	No	1,239	III
Nacimiento en invierno	35	OR: 1,050 (1,029-1,072)	10.065.331	$2{,}43 \times 10^{-6}$	17%	0,987-1,117	No/No	No	1,050	III
Peso al nacer entre 3.500 y 3.999 g	15	OR: 0,896 (0,852-0,943)	8.169	$2{,}68 \times 10^{-5}$	0%	0,847-0,948	No/No	Sí	0,896	III
Peso al nacer >4.000 g	15	OR: 0,857 (0,800-0,919)	8.201	$1{,}35 \times 10^{-5}$	0%	0,794-0,925	No/No	Sí	0,857	III
Factores posteriores										
Consumo de cannabis de 5 a 7 días por semana	4	OR: 5,130 (3,283-8,047)	1.257	$7{,}98 \times 10^{-13}$	69%	0,820-31,853	No/No	Sí	5,130	II
Toxoplasma gondii IgG+	43	OR: 1,970 (1,684-2,326)	7.628	$1{,}67 \times 10^{-16}$	60%	0,870-4,450	No/Sí	Sí	1,970	II

Tabla 1 (Cont.) Asociaciones de clase I-III de factores de riesgo y protección con trastornos psicóticos, estratificadas por clase de evidencia y magnitud decreciente.

			Características utilizadas para la clasificación del nivel de evidencia							
	n	Tamaño del efecto (IC 95%)	N	Efectos aleatorios p	I^2	PI (IC 95%)	SSE/ ESB	LS	ORe	CE
Adversidades en la infancia	20	OR: 2,87 (2,07-3,98)	2.363	$2,50 \times 10^{-14}$	77%	0,75-11,01	No/Sí	No	2,87	III
Infección tratada en el hospital durante la infancia (cualquiera)	5	OR: 1,31 (1,12-1,53)	13.572	$4,55 \times 10^{-4}$	87%	0,75-2,29	No/Sí	Sí	1,31	III
Antecedentes										
Alto riesgo clínico de psicosis	22	RR: 9,09 (6,18-13,37)	609	$3,76 \times 10^{-29}$	22%	3,157-26,156	Sí/Sí	Sí	9,09	II*
Signos neurológicos menores	7	g: 1,83 (1,28-2,38)	564	$7,7 \times 10^{-11}$	93%	–0,15 a 3,81	Sí/No	Sí	7,59	II*
Antecedentes de TDAH	8	OR: 5,631 (3,915-8,098)	12.683	$1,15 \times 10^{-20}$	95%	1,881-16,854	No/No	Sí	5,631	II
Anomalías físicas menores (boca)	19	g: 0,845 (0,700-0,989)	1.525	$1,71 \times 10^{-30}$	72%	0,289-1,400	No/No	Sí	4,635	II
Anomalías físicas menores (total)	37	g: 0,756 (0,619-0,893)	3.290	$3,54 \times 10^{-27}$	85%	0,100-1,018	Sí/Sí	Sí	3,944	II
Anhedonia de rasgo	44	g: 0,820 (0,72-0,92)	1.601	$9,2 \times 10^{-57}$	43%	0,37-1,27	No/Sí	Sí	4,415	II
Anomalías físicas menores (cabeza)	15	g: 0,600 (0,440-0,761)	1.243	$2,39 \times 10^{-13}$	75%	0,015-1,186	No/Sí	Sí	2,973	II
Anomalías físicas menores (craneofaciales)	19	g: 0,597 (0,387-0,806)	1.865	$2,40 \times 10^{-8}$	84%	–0,330 a 1,524	Sí/Sí	Sí	2,954	II
Anomalías físicas menores (periféricas)	19	g: 0,573 (0,416-0,731)	1.594	$9,75 \times 10^{-13}$	76%	–0,073 a 1,219	No/No	Sí	2,837	II
Anomalías físicas menores (ojos)	23	g: 0,559 (0,445-0,672)	2.262	$4,58 \times 10^{-22}$	64%	0,100-1,018	No/No	Sí	2,768	II
Anomalías físicas menores (pies)	13	g: 0,508 (0,371-0,645)	1.063	$3,75 \times 10^{-13}$	56%	0,074-0,941	No/No	Sí	2,512	II
Capacidad de identificación olfativa	55	g: –0,91 (–1,05 a –0,78)	1.703	$4,00 \times 10^{-41}$	67%	–1,72 a –0,10	Sí/Sí	Sí	0,193	II
CI premórbido	16	g: –0,42 (–0,52 a –0,33)	4.459	$1,10 \times 10^{-18}$	73%	–0,70 a –0,14	No/No	Sí	0,471	II
Retraimiento social infantil	15	g: 0,59 (0,33-0,85)	1.810	$6,40 \times 10^{-6}$	93%	–0,44 a 1,62	No/No	Sí	2,91	III
Anomalías físicas menores (mano)	15	g: 0,584 (0,345-0,822)	1.471	$1,63 \times 10^{-6}$	90%	–0,402 a 1,569	No/No	Sí	2,88	III
Anomalías físicas menores (orejas)	22	g: 0,566 (0,354-0,778)	1.893	$1,72 \times 10^{-7}$	86%	–0,436 a 1,567	Sí/Sí	No	2,79	III
No diestro	41	OR: 1,58 (1,35-1,86)	2.652	$2,00 \times 10^{-8}$	21%	0,99-2,54	No/No	No	1,58	III
Rendimiento académico general	10	g: –0,271 (–0,426 a 0,116)	4.990	$6,02 \times 10^{-4}$	92%	–0,82 a 0,278	No/No	Sí	0,61	III

CE, clase de evidencia; PI, intervalo de predicción; SSE, efecto de estudio pequeño; ESB, sesgo de significación excesiva; LS, estudio más grande con efectos significativos; ORe, razón de probabilidades equivalente; RR, razón de riesgo; OR, razón de probabilidades; IRR, razón de tasas de incidencia; NA, no evaluable; Ig, inmunoglobulina; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
*Tras un análisis de sensibilidad, se redujo el umbral para el número de casos de más de 1.000 a 500.

gorizadas como clase I-II en el análisis general (consumo de cannabis de 5 a 7 días por semana; anomalías físicas menores de la boca, cabeza, región craneofacial, región periférica, ojos y pies; anhedonia de rasgo y capacidad de identificación olfativa), ni para signos neurológicos menores, ya que no se disponía de estudios prospectivos.

Entre los factores de clase I, tres mantuvieron su nivel de evidencia: peso al nacer <2.000 g, peso al nacer <2.500 g y edad paterna <20 años. Los tres factores restantes de clase I se reclasificaron como clase III (antecedentes maternos de tres o más embarazos previos) o clase IV (etnia negra-africana en Inglaterra y etnia del sur de Asia en Inglaterra), debido a la gran heterogeneidad, el bajo número de casos o la dilución del valor p (ver Tabla 2).

Entre los factores de clase II, solo mantuvieron su nivel de evidencia la psicosis materna, los antecedentes de TDAH, el estado ARCP, cualquier trastorno de salud mental materna y la condición de inmigrante de primera generación. Los demás factores se reclasificaron a clase IV (etnia negra-caribeña en Inglaterra, condición de minoría étnica en áreas de baja densidad étnica y positividad de IgG para Toxoplasma gondii) o como no significativos (total de anomalías físicas menores) (ver Tabla 2).

Al reanalizar los datos utilizando el método Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman, solo tres de los factores inicialmente clasificados como clase I conservaron su nivel de evidencia: etnia negra-africana en Inglaterra, peso al nacer <2.000 g y peso al nacer <2.500 g. Entre los factores de clase II, seis se mantuvieron estables: etnia afrocaribeña en Inglaterra, condición de inmigrante de primera generación, positividad de IgG para Toxoplasma gondii, anomalías físicas menores que afectan boca y ojos, y anomalías físicas menores totales (ver información complementaria).

FAP metaanalítica de los factores de riesgo

La Tabla 3 presenta las FAP meta-analíticas para cada factor de riesgo potencialmente prevenible de clase I-III, con datos de prevalencia sólidos, ordenados por magnitud, junto con sus estimaciones de prevalencia. Varios factores de riesgo de clase I-II se consideraron

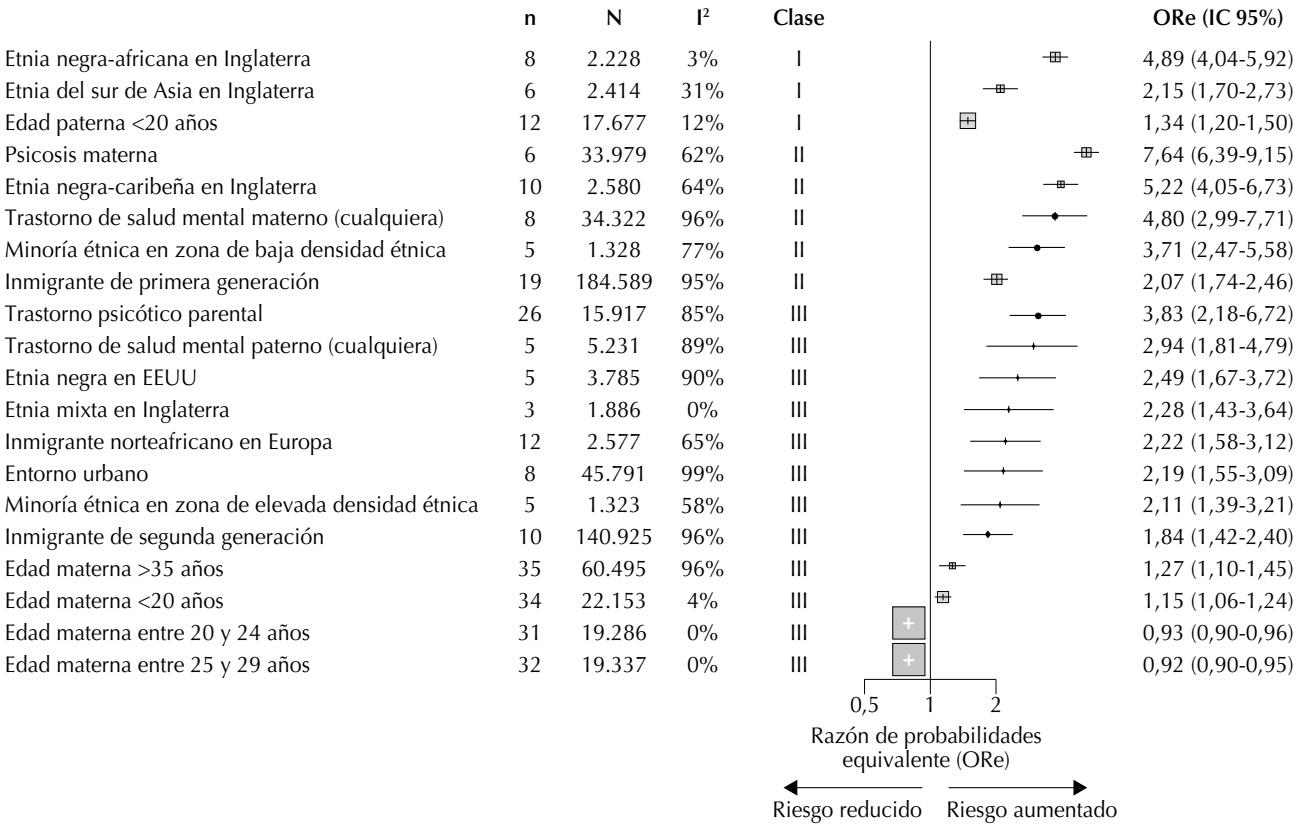

Figura 2 Gráfico de bosque para los factores sociodemográficos y parentales de riesgo y protección de clase I-III.

no modificables y, por lo tanto, se excluyeron del análisis FAP. Todas las FAP se calcularon utilizando estimaciones de prevalencia global, excepto para el consumo de cannabis (de 5 a 7 días por semana), para el cual se disponía de los datos de prevalencia más sólidos y representativos de la población de EEUU (las FAP estratificadas por país se proporcionan en la información complementaria).

Las FAP más elevadas (>10%) se observaron en casos de adversidades en la infancia (40,69%; IC 95%: 28,03-52,54), positividad de IgG para Toxoplasma gondii (20,47%; IC 95%: 14,57-26,57), consumo de cannabis (de 5 a 7 días por semana) (12,75%; IC 95%: 5,05-22,12) y estado ARCP (12,68%; IC 95%: 5,27-21,87, tras un análisis de sensibilidad que redujo el umbral para el número de casos). Se encontraron FAP menores, pero aún significativas, para: bajo peso para la edad gestacional (7,20%; IC 95%: 3,91-10,82), peso al nacer <2.500 g (6,88%; IC 95%: 5,16-8,72), peso al nacer <2.000 g (4,30%; IC 95%: 2,64-6,19); edad materna >35 años

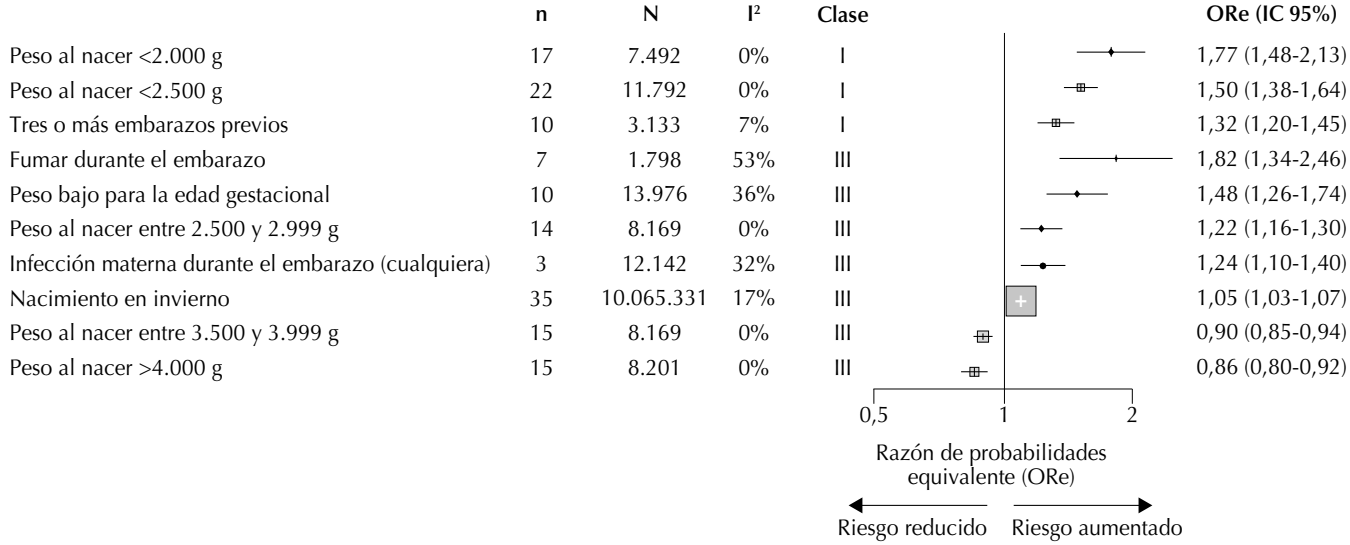

Figura 3 Gráfico de bosque para los factores de riesgo y protección perinatales de clase I-III.

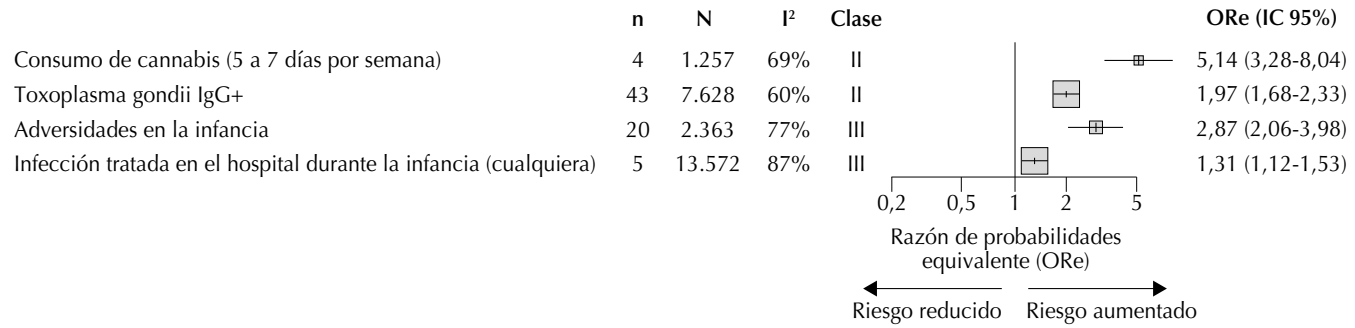

Figura 4 Gráfico de bosque para los factores de riesgo y protección de clase I-III. Ig: inmunoglobulina.

(3,84%; IC 95%: 1,49-6,36) o <20 años (1,33%; IC 95%: 0,52-2,18); tabaquismo durante el embarazo (1,20%; IC 95%: 0,00-3,34), y edad paterna <20 años (0,83%; IC 95%: 0,48-1,21).

Calidad del estudio

Las puntuaciones AMSTAR oscilaron entre 3/11 y 11/11, con una media de 7,73±2,09 sobre 11. El principal factor que redujo la calificación AMSTAR fue la ausencia de un protocolo prerregistrado u otro diseño *a priori*. Las puntuaciones a nivel de dominio para AMSTAR y AMSTAR-2 se presentan en la información complementaria.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, esta es la mayor síntesis cuantitativa de evidencia sobre factores de riesgo y protección para la psicosis que adopta un enfoque de revisión general con una sólida clasificación de evidencia. Evaluamos 970 estudios individuales que abarcan 221 posibles factores de riesgo o protección investigados a nivel mundial, y realizamos varios análisis de sensibilidad, incluyendo estimaciones de FAP. A continuación, analizamos el nivel de significación de todos los factores de clase I y II identificados en este estudio, y de algunos factores de clase III, en función de su relevancia clínica.

El primer hallazgo de nuestro análisis confirma varias variables sociodemográficas con una fuerte evidencia de asociación con la psicosis, incluidas las etnias afrodescendientes (clase I), del sur de Asia (clase I) y caribeñas (clase II) en Inglaterra. Otros factores de riesgo de clase III, si bien muestran niveles de asociación más bajos, refuerzan aún más este hallazgo, como la etnia negra en EEUU, la etnia mixta en Inglaterra y la condición de inmigrante del norte de África en Europa. Los miembros de estas comunidades están expuestos de manera desproporcionada a la discriminación y la adversidad social[93,94], lo que puede aumentar el riesgo de psicosis a través de diversas vías, incluyendo sentimientos de derrota

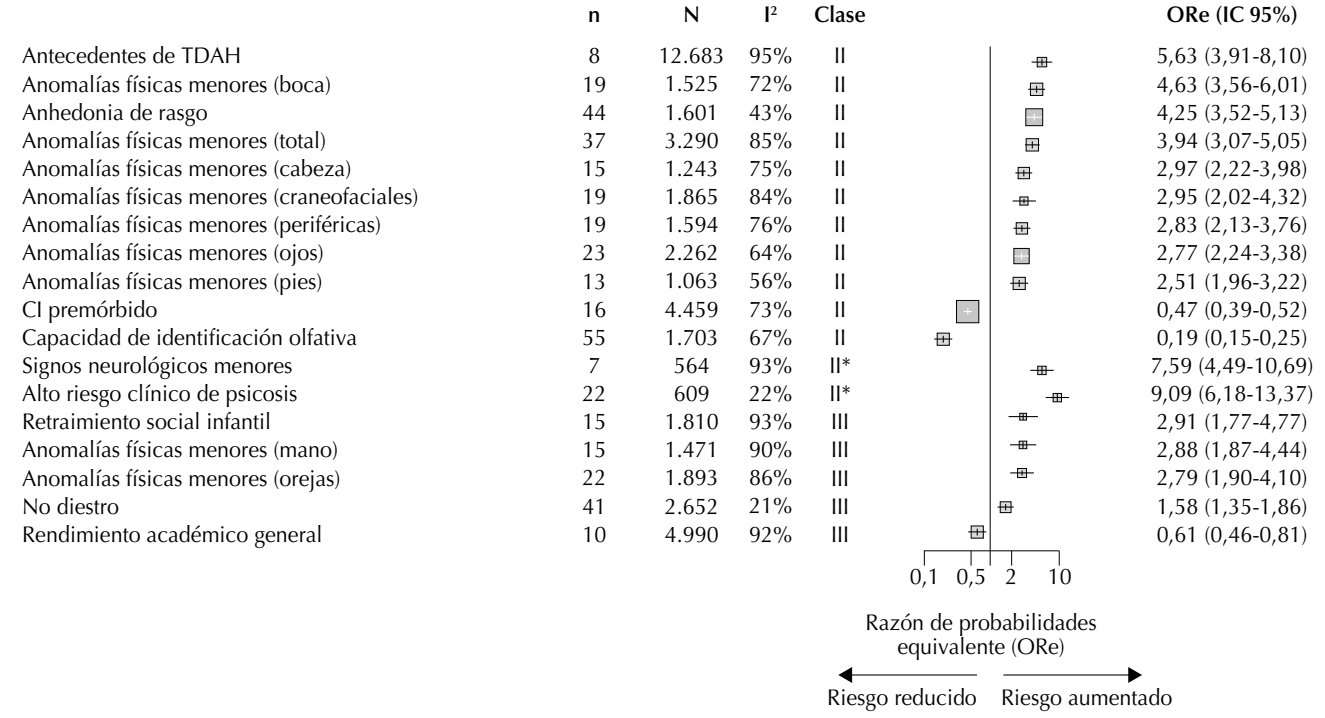

Figura 5 Gráfico de bosque para los factores de riesgo y protección de clase I-III. TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Tras análisis de sensibilidad, se redujo el umbral de casos de más de 1.000 a 500.

Tabla 2 Análisis de sensibilidad para las asociaciones de factores de clase I-II, restringido a estudios prospectivos.

				Características utilizadas para la clasificación del nivel de evidencia							
	CE	n	Tamaño del efecto (IC 95%)	N > 1.000	p de efectos aleatorios	I^2	PI (IC 95%)	SSE/ ESB	LS	ORe	CES
Etnia negra-africana en Inglaterra	I	2	RR: 5,77 (4,21-7,93)	No	$1,88 \times 10^{-27}$	0%	0,74-44,96	NA/No	Sí	5,77	IV
Etnia del sur de Asia en Inglaterra	I	2	RR: 2,04 (1,13-3,72)	Sí	0,019	47%	0,01-483,66	NA/No	Sí	2,04	IV
Peso al nacer <2.000 g	I	5	OR: 1,80 (1,49-2,18)	Sí	$1,16 \times 10^{-9}$	0%	1,38-2,38	No/No	Sí	1,80	I
Peso al nacer <2.500 g	I	8	OR: 1,54 (1,40-1,69)	Sí	$1,23 \times 10^{-19}$	0%	1,38-1,72	No/No	Sí	1,54	I
Edad paterna <20 años	I	7	OR: 1,39 (1,23-1,57)	Sí	$1,69 \times 10^{-7}$	31%	1,19-1,62	No/No	Sí	1,39	I
Tres o más embarazos previos	I	5	OR: 1,30 (1,16-1,45)	Sí	$4,37 \times 10^{-6}$	0%	1,11-1,52	Sí/No	Sí	1,30	III
Alto riesgo clínico de psicosis	II*	22	RR: 9,09 (6,18-13,37)	No	$3,76 \times 10^{-29}$	22%	3,157-26,156	Sí/Sí	Sí	9,09	II
Psicosis materna	II	6	OR: 7,65 (6,39-9,15)	Sí	$3,10 \times 10^{-9}$	62%	4,85-12,06	No/No	Sí	7,65	II
Signos neurológicos menores	II*	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Antecedentes de TDAH	II	5	OR: 4,53 (2,87-7,15)	Sí	$9,55 \times 10^{-11}$	93%	1,32-15,54	No/No	Sí	4,53	II
Etnia negra-caribeña en Inglaterra	II	2	RR: 6,77 (3,91-11,70)	No	$7,65 \times 10^{-12}$	89%	0,02-2,505,26	NA/No	Sí	6,77	IV
Consumo de cannabis (5 a 7 días por semana)	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Trastorno de salud mental materno (cualquiera)	II	8	OR: 4,80 (2,99-7,71)	Sí	$8,88 \times 10^{-11}$	96%	0,99-23,40	No/No	Sí	4,80	II
Anomalías físicas menores (boca)	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Anhedonia de rasgo	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Anomalías físicas menores (total)	II	2	g: 0,38 (–0,17 a 0,94)	No	0,178	80%	0-78,258	NA/No	No	2,00	n.s.
Minoría étnica en zona de baja densidad étnica	II	3	IRR: 4,27 (1,89-9,68)	No	$4,9 \times 10^{-4}$	82%	0-75,335	Sí/No	Sí	4,27	IV
Anomalías físicas menores (cabeza)	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Anomalías físicas menores (craneofaciales)	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Anomalías físicas menores (periféricas)	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Anomalías físicas menores (ojos)	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Anomalías físicas menores (pies)	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Inmigrante de primera generación	II	10	RR: 1,91 (1,58-2,32)	Sí	$3,53 \times 10^{-11}$	95%	0,94-3,89	No/No	Sí	1,91	II
Toxoplasma gondii IgG+	II	2	OR: 1,64 (1,09-2,47)	No	$1,83 \times 10^{-2}$	0%	0,12-23,38	NA/No	Sí	1,64	IV
Capacidad de identificación olfativa	II	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

CE, clase de evidencia; PI, intervalo de predicción; SSE, efecto de estudio pequeño; ESB, sesgo de significación excesiva; LS, estudio más grande con efectos significativos; ORe, razón de probabilidades equivalente; CES, clase de evidencia tras análisis de sensibilidad; RR, razón de riesgo; OR, razón de probabilidades; IRR, razón de tasas de incidencia; NA, no evaluable; Ig, inmunoglobulina; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; n.s., no significativo; NC, no calculable (no hay estudios prospectivos para analizar). *Tras un análisis de sensibilidad, se redujo el umbral para el número de casos de más de 1.000 a 500.

social en quienes sufren acoso y abuso[95,96], una menor autoestima y creencias negativas sobre sí mismos, el mundo y los demás[97,98].

Este efecto suele amplificarse en zonas de baja densidad étnica, un factor con evidencia de asociación altamente sugestiva (clase II), que respalda la idea de que el aislamiento social dentro de la comunidad en general contribuye más que la etnia *per se*. Además, la concentración de grupos étnicos minoritarios en áreas urbanas con privaciones socioeconómicas, junto con las barreras en educación[99], vivienda[100] y empleo[101], puede agravar aún más el riesgo. En relación con esto, la condición de inmigrante de primera generación también se ha confirmado como un factor de riesgo (clase II) para la psicosis.

La condición de inmigrante suele consistir en una combinación de adversidades previas a la migración (p. ej., trauma, persecución, desplazamiento)[102], factores estresantes posteriores a la migración (estrés por falta de nivel cultural, barreras lingüísticas, precariedad legal y de vivienda)[96] y una reducción del capital social en el contexto de acogida[103]. Este riesgo elevado no desaparece en la primera generación; la condición de inmigrante de segunda generación también surgió como un factor de riesgo para la psicosis, aunque con menor evidencia (clase III), lo que concuerda con los efectos intergeneracionales de los factores estresantes persistentes de las minorías y las desigualdades estructurales[104].

Tabla 3 Fracciones atribuibles a la población (FAP) meta-analíticas para factores de riesgo modificables de clase I-III.

	PAF (IC 95%)	Prevalencia (IC 95%)	Tamaño del efecto (IC 95%)	CE
Adversidades en la infancia	40,69% (28,03-52,54)	38,80% (38,79-38,81)	OR: 2,870 (2,070-3,980)	III
Toxoplasma gondii IgG+	20,47% (14,57-26,57)	31,00% (27,80-34,20)	OR: 1,970 (1,684-2,326)	II
Consumo de cannabis (5 a 7 días por semana)	12,75% (5,05-22,12)	10,40% (9,21-11,51)	OR: 5,130 (3,283-8,047)	II
Alto riesgo clínico de psicosis	12,68% (5,27-21,87)	1,70% (1,00-2,90)	RR: 9,087 (6,177-13,366)	II*
Peso bajo para la edad gestacional	7,20% (3,91-10,82)	16,34% (14,86-18,94)	OR: 1,477 (1,256-1,737)	III
Peso al nacer <2.500 g	6,88% (5,16-8,72)	14,70% (13,66-16,13)	OR: 1,773 (1,476-2,129)	I
Peso al nacer <2.000 g	4,30% (2,64-6,19)	5,80% (5,20-6,40)	OR: 1,505 (1,377-1,644)	I
Edad materna >35 años	3,84% (1,49-6,36)	15,09% (15,08-15,10)	OR: 1,265 (1,102-1,453)	III
Edad materna <20 años	1,33% (0,52-2,18)	9,23% (9,23-9,23)	OR: 1,147 (1,058-1,244)	III
Fumar durante el embarazo	1,20% (0,00-3,34)	1,70% (0,00-4,50)	OR: 1,820 (1,346-2,462)	III
Edad paterna <20 años	0,83% (0,48-1,21)	2,50% (2,49-2,51)	OR: 1,339 (1,198-1,496)	I

Todas las FAP se calcularon utilizando estimaciones de prevalencia global, excepto para el consumo de cannabis, para el cual se utilizaron datos de prevalencia de poblaciones de EEUU. CE, clase de evidencia; OR, razón de probabilidades; RR, razón de riesgo; Ig, inmunoglobulina. *Tras un análisis de sensibilidad, se redujo el umbral para el número de casos de más de 1.000 a 500.

El segundo hallazgo es que las características y condiciones parentales constituyen otro conjunto de factores de riesgo para la psicosis. Por primera vez, la edad paterna <20 años ha surgido como un factor de riesgo con evidencia convincente (clase I), una asociación que probablemente refleja mecanismos genéticos, perinatales y sociales convergentes, que también se ha descrito en el trastorno bipolar[105]. La paternidad adolescente se correlaciona con la privación socioeconómica[106], las relaciones de pareja inestables, mayores tasas de consumo de sustancias y psicopatología paterna y materna[107], menor edad materna y menor atención prenatal[108], muchos de los cuales también constituyen factores de riesgo independientes para la psicosis.

En cuanto a la edad materna, observamos que las edades de 20-29 años eran protectoras (clase III), mientras que las edades <20 o >35 años constituían factores de riesgo (clase III). Este hallazgo es interesante y podría indicar una relación no lineal (en forma de U), con un riesgo elevado en los extremos de edad más jóvenes y mayores, lo cual también se ha descrito en grandes estudios de cohortes[109]. En entornos donde la maternidad se retrasa cada vez más, la proporción de nacimientos que se producen dentro de este periodo de bajo riesgo (es decir, a los 20-29 años) está disminuyendo[110]. La edad materna avanzada suele coincidir con factores que aumentan la vulnerabilidad de la descendencia, como la exposición acumulada a factores ambientales y médicos[111], mientras que la edad materna muy joven frecuentemente se correlaciona con la adversidad socioeconómica[112].

Aunque se suele hipotetizar que el riesgo de psicosis en el neurodesarrollo asociado a la edad parental avanzada opera a través de mutaciones *de novo* y complicaciones perinatales[113,114], es más probable que el riesgo en el extremo más joven del espectro se deba a factores contextuales, si bien los factores genéticos también pueden contribuir. Cabe destacar que la mayor parte de la evidencia disponible sobre la edad de los padres y el riesgo de psicosis proviene de entornos de altos ingresos[17], lo que deja importantes lagunas respecto a si estas asociaciones se mantienen –o difieren– en entornos de ingresos bajos y medios, donde los patrones de edad materna, atención obstétrica y adversidad social pueden variar sustancialmente.

Además, tanto los antecedentes de psicosis materna como los antecedentes de cualquier trastorno de salud mental materna surgieron como factores de riesgo (clase II), con OR muy elevados. Estas asociaciones resaltan no solo el papel de la predisposición familiar a los trastornos psicóticos, sino también un marcado de riesgo hereditario transdiagnóstico en diversos trastornos mentales[57]. Los antecedentes de cualquier trastorno de salud mental paterno también constituyeron un factor de riesgo para la psicosis, aunque con una menor fuerza de asociación (clase III). Estos hallazgos pueden reflejar una combinación de factores genéticos y entornos prenatales y de la primera infancia correlacionados, junto con factores posteriores como el estrés del cuidado y/o la adversidad infantil[115].

Un tercer hallazgo de esta revisión general, también relacionado con lo anterior, es el descubrimiento, por primera vez, de un conjunto de factores perinatales con evidencia convincente, incluyendo el bajo peso al nacer (clase I) y los antecedentes maternos de tres o más embarazos previos (clase I). Se observó una relación negativa consistente entre el peso al nacer y el riesgo de psicosis: los bebés que pesaban <2.000 g al nacer presentaban mayores OR que aquellos que pesaban <2.500 g. En el otro extremo, los pesos al nacer >3.500 g podrían actuar como un factor protector, aunque la evidencia de asociación es más débil (clase III). Nuevamente, los efectos protectores positivos aumentaron progresivamente de 3.500 g a 3.999 g y por encima de 4.000 g. El bajo peso al nacer se considera a menudo un indicador de restricción del crecimiento intrauterino, un marcador general del entorno fetal en un momento en que los cambios adversos pueden inducir alteraciones duraderas en el desarrollo de los órganos, incluido el sistema nervioso central[116]. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de factores de confusión genética[117]. También es importante señalar que el bajo peso al nacer se asocia con otras variables perinatales que confirmamos como factores de riesgo independientes para la psicosis –aunque respaldados por evidencia más débil– tales como el tabaquismo materno durante el embarazo[118], el bajo peso para la edad gestacional y las infecciones maternas durante el embarazo[119] (todas de clase III). Estos resultados confirman por primera vez a nivel de revisión general que el periodo prenatal constituye el primer paso del desarrollo hacia la psicosis[120].

Un cuarto hallazgo clave es la aparición del consumo casi diario de cannabis (5-7 días por semana) como factor de riesgo (clase II), con un OR superior a 5, una de las asociaciones más fuertes obser-

vadas entre todos los factores. Si bien el potencial psicotrópico del cannabis está bien establecido, esto contrasta con la revisión general anterior[8], donde el consumo de cannabis solo alcanzó evidencia de clase IV. Una operacionalización diferente del consumo intensivo de cannabis, junto con otros elementos, podría explicar esta sólida asociación: conjuntos de datos más amplios y de mayor calidad; gradientes de exposición más claros; y un mejor control de los factores de confusión. Cabe destacar que observamos un patrón gradual: asociaciones fuertes para el uso casi diario (OR=5), efectos moderados (OR<2) con evidencia débil para el uso semanal (1-4 días al mes) y ninguna asociación significativa para el consumo ocasional, lo que concuerda con la relación dosis-respuesta y respalda la plausibilidad causal[121].

Los efectos psicotrópicos del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) están modulados por la dosis y frecuencia de consumo, lo cual está ampliamente documentado en estudios preclínicos[122] y clínicos[123]. En este contexto, la creciente potencia de los productos derivados del cannabis[124] representa una importante preocupación para la salud pública, ya que el consumo diario de estos compuestos probablemente aumenta aún más el riesgo de psicosis[125]. Su mecanismo de acción podría estar mediado por una alteración de la actividad dopaminérgica en la vía mesostriatal[126].

Un quinto hallazgo es que los antecedentes de TDAH surgieron como un factor con un nivel de asociación altamente sugestivo (clase II) con la psicosis. Esto podría reflejar vulnerabilidades del neurodesarrollo compartidas, dado que tanto el TDAH como los trastornos psicóticos se han relacionado con alteraciones en los circuitos dopaminérgicos y frontoestriatales[127]. El TDAH también podría considerarse un marcador temprano del desarrollo dentro de una trayectoria más amplia de alteración del neurodesarrollo que culmina en psicosis en un subgrupo de individuos[128]. Además, parte de la asociación podría atribuirse a una clasificación diagnóstica errónea, especialmente en etapas tempranas donde los síntomas se superponen, incluyendo disfunción ejecutiva, agitación o impulsividad, particularmente en jóvenes. Asimismo, el TDAH se asocia frecuentemente con problemas de conducta, fracaso académico[129] y abuso de sustancias[130], todos ellos factores de riesgo conocidos para la psicosis y que podrían mediar parcialmente en la asociación. Además, no está del todo claro si la medicación estimulante –el tratamiento farmacológico de primera línea para el TDAH– puede modular el riesgo de síntomas psicóticos y trastornos psicóticos[131].

Ha surgido un sexto grupo de factores y antecedentes posteriores como factores de riesgo de clase II. Estos incluyen la positividad de IgG para Toxoplasma gondii, anhedonia de rasgo, capacidad de identificación olfativa, CI premórbido y siete factores relacionados con anomalías físicas menores. Entre ellos, el único factor potencialmente modificable es la positividad de IgG para Toxoplasma gondii. Este parásito protozoario intracelular, que infecta aproximadamente a un tercio de la población mundial, se adquiere generalmente al ingerir carne contaminada o por exposición a ooquistes excretados por un gato infectado[132]. Si bien la infección suele ser asintomática en individuos inmunocompetentes, la evidencia disponible sugiere su asociación con trastornos psicóticos, posiblemente a través de la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal[133] y alteraciones en la señalización dopaminérgica[134].

En conjunto, los factores antecedentes de clase II indican un perfil coherente de vulnerabilidad neurodesarrollativa. Desviaciones sutiles, que se manifiestan en la infancia, como un CI premórbido más bajo y anomalías físicas menores, sugieren alteraciones en el desarrollo embrionario y cortical temprano[135]. Estas huellas del desarrollo parecen converger con alteraciones tempranas en el afecto y el procesamiento sensorial. Aunque en gran medida no son modificables, estos factores refuerzan la estratificación del riesgo al capturar factores complementarios de vulnerabilidad a la psicosis.

Una innovación del presente estudio es la introducción de estimaciones de FAP para los factores de clase I-III. Tres factores mostraron una FAP superior al 10%. La FAP más alta se observó para las adversidades infantiles (40,69%). Estas adversidades no solo están vinculadas al inicio de enfermedades mentales graves[136], sino también a una amplia gama de afecciones somáticas crónicas, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares[137], así como a un menor rendimiento educativo y peores perspectivas laborales[138]. Las formas graves de abuso, como el abuso emocional, físico y sexual, conllevan un riesgo considerable[139,140]. Además, la negligencia física y emocional también es perjudicial, no solo para el inicio de la psicosis[141], sino también porque se asocia con síntomas negativos más pronunciados y un deterioro del funcionamiento social[142,143]. Estos hallazgos resaltan la necesidad de prevenir, reducir y remediar las adversidades infantiles, fomentando relaciones y entornos seguros, estables y protectores para todos los niños con diversos trastornos mentales y afecciones somáticas[144].

Cabe destacar que el segundo factor con mayor contribución fue la seropositividad de IgG para Toxoplasma gondii, con una FAP del 20,47%. Este factor también se identificó en nuestro análisis previo[8] como un factor de riesgo sólido para la psicosis. La tercera FAP más alta se asoció con el consumo casi diario de cannabis (12,75%). Si bien la prevalencia global de este consumo frecuente es relativamente baja, existe una amplia variabilidad entre diferentes contextos (ver información complementaria para nuestro análisis que estratifica la FAP en varios países del mundo).

Un factor adicional, el estado ARCP, fue respaldado por evidencia altamente sugestiva (clase II) en nuestros análisis de sensibilidad. Este estado, basado en síntomas subclínicos de psicosis, se ha asociado consistentemente con un riesgo del 20% de psicosis a los 2 años[145,146] y hasta un 46% a los 14 años[147]. En general, resultó ser la asociación más grande en esta revisión general (OR=9,09), lo que se traduce en una PAF clínicamente significativa del 12,68%. Por lo tanto, el enfoque ARCP se confirma como una estrategia preventiva establecida para reducir el riesgo de aparición de psicosis en jóvenes que buscan ayuda, con una creciente implementación también fuera de los países occidentales[148].

Los enfoques preventivos en individuos ARCP son particularmente adecuados para complementar las estrategias preventivas a nivel poblacional, p. ej., las dirigidas al abuso de cannabis[149]. Metaanálisis recientes no encontraron evidencia que favoreciera ninguna intervención activa para prevenir la aparición de psicosis[146], probablemente debido a la gran incertidumbre y a los efectos beneficiosos de las intervenciones basadas en las necesidades que se ofrecen habitualmente a estos individuos. Se están planificando ensayos controlados aleatorizados con terapias novedosas (p. ej., cannabidiol, pomaglumetad, MT1988[150]) para perfeccionar nuevos enfoques preventivos para este grupo.

Aunque esta revisión general actualizada identificó un número considerable de factores con evidencia convincente o altamente sugestiva de asociación con trastornos psicóticos, varios factores de riesgo esperados no surgieron o mostraron solo evidencia débil o no significativa. Este fue el caso, p. ej., para otras sustancias de abuso distintas del cannabis, o para determinantes más amplios como la contaminación del aire y el cambio climático, que se han relacionado con malos resultados en salud mental[151]. Esto probablemente refleja una combinación de potencia estadística limitada en numerosos estudios primarios (a menudo con muestras pequeñas

y pocas transiciones a la psicosis), junto con una heterogeneidad e inconsistencias sustanciales entre los estudios. Además, estudios individuales recientes que informan sobre asociaciones muy significativas entre el consumo de sustancias y los trastornos del espectro de la esquizofrenia, a partir de cohortes representativas, aún no se han incluido en revisiones sistemáticas[152]. Además, la clasificación errónea de la exposición y el bajo contraste de exposición –como la dependencia de indicadores ecológicos para algunos resultados, como la contaminación del aire, en lugar de estimaciones de dosis individuales– probablemente diluyeron los efectos reales. Por otra parte, algunos factores que habían alcanzado evidencia de clase I en nuestra revisión general anterior[8], –en particular el estado ARCP– han sido reclasificados a clases de evidencia inferiores debido a la aparición de datos más recientes y heterogéneos que impiden que estas asociaciones cumplan los criterios para una asociación convincente.

Las implicaciones de esta revisión general actualizada son múltiples. En conjunto, estos hallazgos perfeccionan el mapa epidemiológico del riesgo de psicosis. Al cuantificar tanto la magnitud como la credibilidad de las asociaciones y, cuando es posible, sus FAP, esta revisión general actualizada ayuda a distinguir los factores contribuyentes altamente prevalentes (p. ej., adversidades en la infancia) de las exposiciones menos prevalentes pero con un alto OR (p. ej., consumo casi diario de cannabis). Esta visión más detallada respalda la idea de que el riesgo de psicosis depende del desarrollo y del contexto, en lugar de ser uniforme en todas las poblaciones, y, por lo tanto, proporciona una base empírica para estratificar el riesgo a nivel individual y de subgrupos.

La presente revisión general también ofrece información clave para guiar la próxima generación de modelos de predicción del riesgo de psicosis, fundamentales para el avance de la psiquiatría de precisión. Aunque actualmente existen alrededor de 50 modelos de este tipo[153], algunos de los cuales muestran un rendimiento prometedor[154], se requiere un mayor perfeccionamiento para identificar de forma fiable a las personas con mayor probabilidad de desarrollar un trastorno psicótico. Por ejemplo, los algoritmos de predicción de riesgo podrían ampliarse para abarcar una vulnerabilidad familiar más amplia, considerando no solo los antecedentes de trastorno psicótico materno, sino también cualquier afección de salud mental materna, ya que ambos se perfilan como factores de riesgo de clase II para la psicosis. Asimismo, la inclusión de factores ambientales y del desarrollo, medidos simultáneamente en un enfoque poliambiental, podría mejorar la precisión predictiva[155].

Además, varios antecedentes de clase I y II identificados aquí, incluido el CI premórbido y anomalías físicas menores, podrían representar biomarcadores pronósticos factibles y escalables. Son económicos, no invasivos y relativamente fáciles de evaluar, lo que los convierte en candidatos atractivos para su integración en marcos predictivos multivariados. Esto también se aplica a los signos neurológicos menores (es decir, déficits sutiles en la integración sensorial, la coordinación motora y la secuenciación de actos motores complejos[156]), que se reclasificaron como clase II en nuestros análisis de sensibilidad. La incorporación de estas variables en enfoques multimodales a nivel poblacional, como el cribado, en descendientes de pacientes con psicosis[157] o en aquellos que presentan síntomas subclínicos[158], podría mejorar sustancialmente la identificación temprana y refinar la estratificación del riesgo más allá de los entornos clínicos especializados.

Traducir estos hallazgos en estrategias de prevención e intervención temprana pone de relieve un conjunto de factores modificables. Entre ellos, el consumo casi diario de cannabis destaca como el objetivo preventivo más inmediato y susceptible de intervención. La evidencia de esta revisión general indica una clara relación dosis-respuesta y, a diferencia de muchas otras exposiciones, ya existen medidas eficaces de reducción de daños[159]. En la práctica, reducir el consumo elevado y casi diario, especialmente de productos con alto contenido de THC[123,125], podría ser la estrategia más viable disponible actualmente para disminuir el riesgo de psicosis a nivel poblacional. A medida que la liberalización de las políticas aumenta la accesibilidad y la aceptación social del cannabis, el incremento paralelo en la incidencia de la esquizofrenia[160] y las consultas de atención médica por síntomas psicóticos[161] refuerzan la urgencia de este enfoque. Sin embargo, los programas de prevención universal solo han logrado efectos modestos y de corta duración[162,163]. Por lo tanto, el cambio hacia un paradigma de prevención selectiva que priorice a los consumidores diarios parece ser un enfoque prometedor y más rentable.

Los eventos parentales y de la primera infancia también se perfilan como objetivos preventivos cruciales. La tendencia hacia una mayor edad materna subraya la importancia de optimizar la atención preconcepcional y prenatal para mitigar los factores potencialmente modificables que podrían compensar la pérdida de protección que confiere la menor edad materna. Las intervenciones en esta etapa de la vida, como la suplementación con ácido fólico durante el embarazo[164], han mostrado resultados alentadores en la reducción de los trastornos del neurodesarrollo[164]. Sin embargo, su impacto en la incidencia de la psicosis aún no se ha demostrado, en parte debido al inicio tardío y a la baja prevalencia de los trastornos psicóticos[165].

Asimismo, las estrategias dirigidas a reducir las adversidades infantiles mediante programas familiares, escolares y comunitarios tienen el potencial de generar amplios beneficios transdiagnósticos, incluyendo posibles efectos posteriores sobre el riesgo de psicosis. Otras exposiciones con alta FAP, como la positividad de IgG para Toxoplasma gondii, plantean desafíos aún más significativos. Reducir la transmisión de este patógeno a gran escala, fuera de periodos específicos de alto riesgo, como el embarazo, es poco probable que sea factible o rentable a nivel mundial. Por ahora, los esfuerzos preventivos deberían priorizar factores más manejables y modificables. Al mismo tiempo, futuras investigaciones deberían aclarar si las intervenciones de detección selectiva, o de educación para la salud, están justificadas para determinados grupos o entornos de alto riesgo.

Para poblaciones clínicas específicas, como las personas con TDAH, esta revisión general ofrece información preventiva adicional. Si bien la preocupación por la aparición de posibles síntomas psicóticos no justifica, en general, la suspensión del tratamiento para el TDAH, debería adoptarse un enfoque de detección en múltiples etapas para el riesgo de psicosis[166]. La detección de factores de riesgo significativos para trastornos psicóticos –como la presencia de experiencias similares a la psicosis o antecedentes familiares de psicosis– debe ir seguida de la realización de entrevistas psicométricas estructuradas, utilizadas tradicionalmente para detectar un estado ARCP, como la Evaluación Integral de Estados Mentales de Riesgo (CAARMS) o la mini-CAARMS[167].

Desde una perspectiva de salud pública, los hallazgos de esta revisión general proporcionan una guía para una asignación más racional y rentable de los recursos preventivos. Al distinguir los factores de riesgo respaldados por evidencia sólida y creíble, y al proporcionar FAP para los más robustos y modificables, estos resultados pueden ayudar a priorizar qué exposiciones justifican la

inversión en ensayos de prevención a gran escala, intervenciones políticas o campañas públicas de concientización. Para factores altamenteprevalentes con fuertes asociaciones, como las adversidades infantiles[168], incluso reducciones modestas pueden disminuir sustancialmente la carga poblacional, mientras que para factores menos prevalentes pero de alto impacto, como el consumo casi diario de cannabis, es probable que las intervenciones más selectivas en subgrupos específicos sean más eficaces. Además, medidas universales como el etiquetado preciso de la potencia y el THC, las advertencias al consumidor sobre el riesgo de psicosis asociado al consumo casi diario y la educación adecuada a la edad podrían contribuir a modificar la exposición a nivel poblacional. Finalmente, las lagunas de evidencia identificadas en esta revisión general, incluyendo datos limitados sobre exposiciones específicas y sobre las interacciones entre factores de riesgo, pueden orientar futuras agendas de investigación y ayudar a perfeccionar las estrategias de prevención globales.

Los hallazgos de esta revisión general deben interpretarse teniendo en cuenta algunas limitaciones. Las asociaciones entre factores de riesgo o protección y trastornos psicóticos no implican necesariamente causalidad, y la causalidad inversa sigue siendo una preocupación, aunque hemos abordado este problema mediante análisis de sensibilidad restringidos a estudios prospectivos. Para algunos factores, no podemos descartar por completo la posibilidad de factores de confusión genética[169]. Además, la definición de grupos de control sanos puede no ser siempre precisa o variar entre los trabajos incluidos, y los límites entre factores sociodemográficos, perinatales y posteriores, así como los antecedentes, no siempre son claros; sin embargo, estas categorías no afectaron nuestros cálculos metaanalíticos. Además, nuestros análisis evaluaron un factor a la vez, mientras que, en entornos reales, los individuos suelen estar expuestos a múltiples factores, a veces opuestos. Esta limitación se está abordando actualmente mediante el desarrollo de factores de riesgo poliambientales para la psicosis que miden múltiples exposiciones simultáneamente[155].

Además, la calidad de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis incluidos en nuestra revisión general fue heterogénea, y una proporción considerable carecía de un protocolo prerregistrado. Para superar esta limitación, revisamos y extrajimos manualmente los datos de cada estudio individual para asegurar su relevancia y el cumplimiento de los criterios de inclusión. Esto, sin embargo, subraya la urgente necesidad de realizar síntesis de evidencia rigurosas y de alta calidad.

Finalmente, también existen algunas limitaciones inherentes al uso de FAP. Son medidas estáticas que asumen que la eliminación de una exposición no tiene efectos posteriores, una suposición que puede no ser válida, especialmente para exposiciones durante el neurodesarrollo temprano[170]. Las estimaciones también pueden verse afectadas por la disponibilidad limitada de datos de prevalencia fiables, lo que nos impidió calcular las FAP para algunos factores. En el caso del consumo diario de cannabis, no pudimos identificar estimaciones de prevalencia global sólidas, lo que subraya la necesidad de contar con datos epidemiológicos más fiables en este ámbito a nivel mundial.

En conclusión, los hallazgos de esta revisión general proporcionan un atlas actualizado y basado en la evidencia de los factores de riesgo y protección para la psicosis, lo que permite avanzar en el conocimiento epidemiológico, perfeccionar la psiquiatría de precisión, identificar objetivos para la intervención preventiva y orientar la investigación en salud pública a nivel mundial.

AGRADECIMIENTOS

C. Aymerich cuenta con el apoyo de la Fundación A. Koplowitz. D. Oliver cuenta con el apoyo del Instituto Nacional de Investigación en Salud y Atención (NIHR) Oxford Health Biomedical Research Centre. C. Arango recibe financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación de España, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM y la Comunidad de Madrid; de los Fondos Estructurales de la Unión Europea, Séptimo Programa Marco de la Unión Europea, Programa Horizonte 2020 de la Unión Europea, los Institutos Nacionales de Salud de EEUU, la Fundación Familia Alonso y la Fundación Alicia Koplowitz. M. Solmi cuenta con el apoyo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ottawa. P. Fusar-Poli, L. Grassi, A.M. Monteleone y L. Fusar-Poli recibieron apoyo del Proyecto MNESYS, financiado por el Ministerio de Universidades e Investigación de Italia. Las opiniones expresadas en este artículo son las de los autores y no necesariamente las de las entidades financiadoras. Hay disponible Información complementaria sobre este estudio en https://imardgroup.com/risk_factors_psychosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol Psychiatry 2022;27:281-95.
2. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry 2022;21:168-88.
3. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. Lancet 2022;399:473-86.
4. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia – data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. Mol Psychiatry 2023;28:5319-27.
5. Owen MJ, Legge SE, Rees E et al. Genomic findings in schizophrenia and their implications. Mol Psychiatry 2023;28:3638-47.
6. 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.
7. Lee PH, Feng YA, Smoller JW. Pleiotropy and cross-disorder genetics among psychiatric disorders. Biol Psychiatry 2021;89:20-31.
8. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. World Psychiatry 2018;17:49-66.
9. Hoffmann F, Allers K, Rombey T et al. Nearly 80 systematic reviews were published each day: observational study on trends in epidemiology and reporting over the years 2000-2019. J Clin Epidemiol 2021;138:1-11.
10. Dragioti E, Radua J, Solmi M et al. Global population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for mental disorders: a meta-umbrella systematic review. Mol Psychiatry 2022;27:3510-9.
11. Fusar-Poli P, Radua J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. Evid Based Ment Health 2018;21:95-100.
12. Gates M, Gates A, Pieper D et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. BMJ 2022;378:e070849.
13. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000;283:2008-12.
14. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 11th revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization, 2019.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., text revision (DSM-5-TR). Washington: American Psychiatric Association, 2022.
16. Distiller SR. www.distillersr.com.
17. Davies C, Segre G, Estradé A et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020;7:399-410.
18. Rohatgi A, Stanojevic Z. WebPlotDigitizer 3.10. https://github.com/ankitohatgi/WebPlotDigitizer/tree/v3.10.

19. Gosling CJ, Solanes A, Fusar-Poli P et al. metaumbrella: the first comprehensive suite to perform data analysis in umbrella reviews with stratification of the evidence. BMJ Ment Health 2023;26:e300534.
20. 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.
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017;358:j4008.
22. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. BMC Med Res Methodol 2014;14:25.
23. Solmi M, De Toffol M, Kim JY et al. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. BMJ 2023;382:e072348.
24. Bray F, Soerjomataram I. Population attributable fractions continue to unmask the power of prevention. Br J Cancer 2018;118:1031-2.
25. Halvorsrud K, Nazroo J, Otis M et al. Ethnic inequalities in the incidence of diagnosis of severe mental illness in England: a systematic review and new meta-analyses for non-affective and affective psychoses. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2019;54:1311-23.
26. van der Ven E, Olino TM, Diehl K et al. Ethnoracial risk variation across the psychosis continuum in the US: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2024;81:447-55.
27. Lo LE, Kaur R, Meiser B et al. Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res 2020; 286:112852.
28. Castillejos MC, Martin-Perez C, Moreno-Kustner B. A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level. Psychol Med 2018;48:2101-15.
29. Brandt L, Henssler J, Muller M et al. Risk of psychosis among refugees: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2019;76:1133-40.
30. Zhou YY, Zhang WW, Chen F et al. Maternal infection exposure and the risk of psychosis in the offspring: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 2021;135:28-36.
31. Coury SM, Lombroso A, Avila-Quintero VJ et al. Systematic review and meta-analysis: season of birth and schizophrenia risk. Schizophr Res 2023; 252:244-52.
32. Caparros-Gonzalez RA, Torre-Luque A, Romero-Gonzalez B et al. Stress during pregnancy and the development of diseases in the offspring: a systematic-review and meta-analysis. Midwifery 2021;97:102939.
33. Bugaeva P, Arkusha I, Bikaev R et al. Association of breastfeeding with mental disorders in mother and child: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2023;21:393.
34. Ge GM, Leung MTY, Man KKC et al. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2020;105:dgaa555.
35. Robinson T, Ali MU, Easterbrook B et al. Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2023;53:3858-68.
36. Contopoulos-Ioannidis DG, Gianniki M, Ai-Nhi Truong A et al. Toxoplasmosis and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of prevalence and associations and future directions. Psychiatr Res Clin Pract 2022;4:48-60.
37. Jiang HY, Zhang X, Pan LY et al. Childhood infection and subsequent risk of psychotic disorders in adults: a systematic review and meta-analysis. Asian J Psychiatr 2020;54:102275.
38. Taghipour A, Habibpour H, Mirzapour A et al. Toxocara infection/exposure and the risk of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2021;115:1114-21.
39. Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V, Cheungpasitporn W et al. Association between celiac disease and schizophrenia: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:442-6.
40. Ayerbe L, Perez-Pinar M, Foguet-Boreu Q et al. Psychosis in children of separated parents: a systematic review and meta-analysis. Eur Psychiatry 2020;63:e3.
41. Cao Y, Ji S, Chen Y et al. Association between autoimmune diseases of the nervous system and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Compr Psychiatry 2023;122:152370.
42. Lee A, Low CE, Yau CE et al. Lifetime burden of psychological symptoms, disorders, and suicide due to cancer in childhood, adolescent, and young adult years: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2023; 177:790-9.
43. Zhang Y, Wu T, Yu H et al. Green spaces exposure and the risk of common psychiatric disorders: a meta-analysis. SSM Popul Health 2024;25:101630.
44. McKetin R, Leung J, Stockings E et al. Mental health outcomes associated with the use of amphetamines: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2019;16:81-97.
45. Kiburi SK, Molebatsi K, Ntlantsana V et al. Cannabis use in adolescence and risk of psychosis: are there factors that moderate this relationship? A systematic review and meta-analysis. Subst Abus 2021;42:527-42.
46. Toomukuntla S, Vemula CV, Spoorthy MS et al. Prevalence and risk of schizophrenia and bipolar disorder in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Indian J Psychol Med 2025;47:112-8.
47. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. Biol Psychiatry 2019;85:35-48.
48. Brokmeier LL, Firth J, Vancampfort D et al. Does physical activity reduce the risk of psychosis? A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Psychiatry Res 2020;284:112675.
49. Shoham N, Eskinazi M, Hayes JF et al. Associations between psychosis and visual acuity impairment: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2021;144:6-27.
50. Nourredine M, Gering A, Fourneret P et al. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood and adolescence with the risk of subsequent psychotic disorder: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021;78:519-29.
51. Sut E, Akgul O, Bora E. Minor physical anomalies in schizophrenia and first-degree relatives in comparison to healthy controls: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2024;86:55-64.
52. Dickson H, Hedges EP, Ma SY et al. Academic achievement and schizophrenia: a systematic meta-analysis. Psychol Med 2020;50:1949-65.
53. Wang LX, Li P, He H et al. The prevalence of cavum septum pellucidum in mental disorders revealed by MRI: a meta-analysis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2020;32:175-84.
54. Fusar-Poli L, Rodolico A, Sturiale S et al. Second-to-fourth digit ratio (2D:4D) in psychiatric disorders: a systematic review of case-control studies. Clin Psychopharmacol Neurosci 2021;19:26-45.
55. Selten JP, van der Ven E, Termorshuizen F. Migration and psychosis: a meta-analysis of incidence studies. Psychol Med 2020;50:303-13.
56. Oliver D, Arribas M, Radua J et al. Prognostic accuracy and clinical utility of psychometric instruments for individuals at clinical high-risk of psychosis: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry 2022;27:3670-8.
57. Uher R, Pavlova B, Radua J et al. Transdiagnostic risk of mental disorders in offspring of affected parents: a meta-analysis of family high-risk and registry studies. World Psychiatry 2023;22:433-48.
58. Bosqui TJ, Hoy K, Shannon C. A systematic review and meta-analysis of the ethnic density effect in psychotic disorders. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2014;49:519-29.
59. van der Ven E, Veling W, Tortelli A et al. Evidence of an excessive gender gap in the risk of psychotic disorder among North African immigrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2016;51:1603-13.
60. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. Schizophr Bull 2012;38:1118-23.
61. Kinney DK, Teixeira P, Hsu D et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections? Schizophr Bull 2009;35:582-95.
62. Kwok W. Is there evidence that social class at birth increases risk of psychosis? A systematic review. Int J Soc Psychiatry 2014;60:801-8.
63. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry 2002;159:1080-92.
64. Geddes JR, Verdoux H, Takei N et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. Schizophr Bull 1999;25:413-23.
65. Christesen HT, Elvander C, Lamont RF et al. The impact of vitamin D in pregnancy on extraskeletal health in children: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:1368-80.
66. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. Obes Rev 2011;12:e548-59.
67. 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.
68. de Sousa P, Varese F, Sellwood W et al. Parental communication and psychosis: a meta-analysis. Schizophr Bull 2014;40:756-68.
69. Gutiérrez-Fernández J, Luna Del Castillo J de D, Mañanes-González S et al. Different presence of Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus

type 1, human herpes virus 6, and Toxoplasma gondii in schizophrenia: meta-analysis and analytical study. Neuropsychiatr Dis Treat 2015;11:843-52.
70. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. Schizophr Bull 2013;39:740-7.
71. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM et al. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2015;2:718-25.
72. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. Schizophr Bull 2011;37:1104-10.
73. Linszen MM, Brouwer RM, Heringa SM et al. Increased risk of psychosis in patients with hearing impairment: review and meta-analyses. Neurosci Biobehav Rev 2016;62:1-20.
74. Sutterland AL, Fond G, Kuin A et al. Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2015;132:161-79.
75. Yan C, Cao Y, Zhang Y et al. Trait and state positive emotional experience in schizophrenia: a meta-analysis. PLoS One 2012;7:e40672.
76. Moberg PJ, Kamath V, Marchetto DM et al. Meta-analysis of olfactory function in schizophrenia, first-degree family members, and youths at-risk for psychosis. Schizophr Bull 2014;40:50-9.
77. Khandaker GM, Barnett JH, White IR et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr Res 2011;132:220-7.
78. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. Am J Psychiatry 2008;165:579-87.
79. 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.
80. Hirnstein M, Hugdahl K. Excess of non-right-handedness in schizophrenia: meta-analysis of gender effects and potential biases in handedness assessment. Br J Psychiatry 2014;205:260-7.
81. Neelam K, Garg D, Marshall M. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. BMC Psychiatry 2011;11:139.
82. Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y et al. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. Psychiatry Res 2012;198:7-11.
83. Ohi K, Shimada T, Nitta Y et al. The Five-Factor model personality traits in schizophrenia: a meta-analysis. Psychiatry Res 2016;240:34-41.
84. Koning JP, Tenback DE, van Os J et al. Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naive patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. Schizophr Bull 2010;36:723-31.
85. Kaymaz N, Drukker M, Lieb R et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. Psychol Med 2012;42:2239-53.
86. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review. Psychol Bull 2008;134:561-83.
87. Filatova S, Koivumaa-Honkanen H, Hirvonen N et al. Early motor developmental milestones and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2017;188:13-20.
88. Potvin S, Marchand S. Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. Pain 2008;138:70-8.
89. Ward KE, Friedman L, Wise A et al. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. Schizophr Res 1996;22:197-213.
90. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE et al. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. Psychol Med 2012;42:743-55.
91. Golembo-Smith S, Walder DJ, Daly MP et al. The presentation of dermatoglyphic abnormalities in schizophrenia: a meta-analytic review. Schizophr Res 2012;142:1-11.
92. Arias I, Sorlozano A, Villegas E et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 2012;136:128-36.
93. Hackett RA, Ronaldson A, Bhui K et al. Racial discrimination and health: a prospective study of ethnic minorities in the United Kingdom. BMC Public Health 2020;20:1652.
94. Zhang X, Monnat SM. Racial/ethnic differences in clusters of adverse childhood experiences and associations with adolescent mental health. SSM Popul Health 2022;17:100997.
95. Bielawski T, Rejek M, Misiak B. Social defeat predicts the emergence of psychotic-like experiences through the effects on aberrant salience: insights from a network analysis of longitudinal data. Psychol Med 2024;54:4886-95.
96. Xenaki LA, Dimitrakopoulos S, Selakovic M et al. Stress, environment and early psychosis. Curr Neuropharmacol 2024;22:437-60.
97. Trotta G, Spinazzola E, Degen H et al. The impact of childhood trauma and cannabis use on paranoia: a structural equation model approach. Psychol Med 2025;55:e220.
98. Alameda L, Rodriguez V, Carr E et al. A systematic review on mediators between adversity and psychosis: potential targets for treatment. Psychol Med 2020;50:1966-76.
99. Morrison N, Machado M, Blackburn C. Bridging the gap: understanding the barriers and facilitators to performance for Black, Asian and Minority Ethnic medical students in the United Kingdom. Med Educ 2024;58:443-56.
100. Cross RI, Huynh J, Bradford NJ et al. Racialized housing discrimination and population health: a scoping review and research agenda. J Urban Health 2023;100:355-88.
101. Salari N, Fattah A, Hosseinian-Far A et al. Prevalence of workplace microaggressions and racial discrimination: a systematic review and meta-analysis. Saf Health Work 2024;15:245-54.
102. Vukcevic Markovic M, Bobic A, Zivanovic M. The effects of traumatic experiences during transit and pushback on the mental health of refugees, asylum seekers, and migrants. Eur J Psychotraumatol 2023;14:2163064.
103. van Sint Fiet A, de la Rie S, van der Aa N et al. The relevance of social capital and sense of coherence for mental health of refugees. SSM Popul Health 2022;20:101267.
104. El-Khalil C, Tudor DC, Nedelcea C. Impact of intergenerational trauma on second-generation descendants: a systematic review. BMC Psychol 2025;13:668.
105. Fico G, Oliva V, De Prisco M et al. The U-shaped relationship between parental age and the risk of bipolar disorder in the offspring: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2022;60:55-75.
106. Lau Clayton C. The lives of young fathers: a review of selected evidence. Soc Policy Soc 2016;15:129-40.
107. Bamishigbin ON Jr, Dunkel Schetter C, Stanton AL. The antecedents and consequences of adolescent fatherhood: a systematic review. Soc Sci Med 2019;232:106-19.
108. Gardner ME, Umer A, Rudisill T et al. Prenatal care and infant outcomes of teenage births: a Project WATCH study. BMC Pregnancy Childbirth 2023;23:379.
109. Mehta D, Tropf FC, Gratten J et al. Evidence for genetic overlap between schizophrenia and age at first birth in women. JAMA Psychiatry 2016;73:497-505.
110. Brown AD, Hamilton BE, Kissin DM et al. Trends in mean age of mothers in the United States, 2016 to 2023. Natl Vital Stat Rep 2025;74:1-6.
111. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2021;70:92-100.
112. Harden A, Brunton G, Fletcher A et al. Teenage pregnancy and social disadvantage: systematic review integrating controlled trials and qualitative studies. BMJ 2009;339:b4254.
113. Dehghanbanadaki H, Jimbo M, Fendereski K et al. Transgenerational effects of paternal exposures: the role of germline de novo mutations. Andrology 2025;13:101-18.
114. Vandekerckhove M, Guignard M, Civadier MS et al. Impact of maternal age on obstetric and neonatal morbidity: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2021;21:732.
115. Brandt JM, Hemager N, Gregersen M et al. Childhood trauma in children at familial high risk of schizophrenia or bipolar disorder: a longitudinal study. The Danish High Risk and Resilience Study -VIA 7 and VIA 11. Br J Clin Psychol 2022;61:875-94.
116. Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. Brain Behav Immun 2009;23:905-16.
117. Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. Nat Genet 2019;51:804-14.
118. Di HK, Gan Y, Lu K et al. Maternal smoking status during pregnancy and low birth weight in offspring: systematic review and meta-analysis of 55 cohort studies published from 1986 to 2020. World J Pediatr 2022;18:176-85.
119. He JR, Tikellis G, Paltiel O et al. Association of common maternal infections with birth outcomes: a multinational cohort study. Infection 2024;52:1553-61.
120. Freedman R, Hunter SK, Law AJ et al. Prenatal prevention of psychiatric illness and childhood development population-wide. World Psychiatry 2021;20:226-7.
121. Shimonovich M, Pearce A, Thomson H et al. Assessing causality in epidemiology: revisiting Bradford Hill to incorporate developments in causal thinking. Eur J Epidemiol 2021;36:873-87.

122. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. Neuropsychopharmacology 2004;29:1558-72.
123. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. Br J Psychiatry 2009;195:488-91.
124. Freeman TP, Craft S, Wilson J et al. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. Addiction 2021;116:1000-10.
125. 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.
126. Bloomfield MA, Ashok AH, Volkow ND. The effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. Nature 2016;539:369-77.
127. Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Ann Pharmacother 2014;48:209-25.
128. Schulze JB, Simnacher F, Muller TJ et al. ADHD and schizophrenia: mere prodromal variant or homogeneous subgroup? Schizophr Res Cogn 2025; 42:100374.
129. Arnold LE, Hodgkins P, Kahle J et al. Long-term outcomes of ADHD: academic achievement and performance. J Atten Disord 2020;24:73-85.
130. Lee SS, Humphreys KL, Flory K et al. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. Clin Psychol Rev 2011;31:328-41.
131. Salazar de Pablo G, Aymerich C, Chart-Pascual JP et al. Occurrence of psychosis and bipolar disorder in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with stimulants: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2025;82:1103-12.
132. Matta SK, Rinkenberger N, Dunay IR et al. Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system. Nat Rev Microbiol 2021;19:467-80.
133. Andreou D, Steen NE, Jorgensen KN et al. Toxoplasma gondii associated with psychotic symptom load and cortisol in severe mental illness. Schizophrenia 2025;11:80.
134. Rahdar M, Farbod Y, Seydinejad S et al. The effect of chronic experimental toxoplasmosis on some brain neurotransmitters level and behavior changes. Exp Parasitol 2023;251:108575.
135. Schnack HG, van Haren NE, Brouwer RM et al. Changes in thickness and surface area of the human cortex and their relationship with intelligence. Cereb Cortex 2015;25:1608-17.
136. Sahle BW, Reavley NJ, Li W et al. The association between adverse childhood experiences and common mental disorders and suicidality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. Eur Child Adolesc Psychiatry 2022;31:1489-99.
137. Han Y, Rong J, Chen J et al. The impact of adverse childhood experiences on cardiovascular disease risk in middle-aged and older adults. Soc Sci Med 2025;383:118446.
138. Yeo G, Lansford JE, Hirshberg MJ et al. Associations of childhood adversity with emotional well-being and educational achievement: a review and meta-analysis. J Affect Disord 2024;347:387-98.
139. Jones CM, Merrick MT, Houry DE. Identifying and preventing adverse childhood experiences: implications for clinical practice. JAMA 2020;323:25-6.
140. Baldwin JR, Wang B, Karwatowska L et al. Childhood maltreatment and mental health problems: a systematic review and meta-analysis of quasi-experimental studies. Am J Psychiatry 2023;180:117-26.
141. Zhou L, Sommer IEC, Yang P et al. What do four decades of research tell us about the association between childhood adversity and psychosis: an updated and extended multi-level meta-analysis. Am J Psychiatry 2025;182:360-72.
142. Christy A, Cavero D, Navajeeva S et al. Association between childhood adversity and functional outcomes in people with psychosis: a meta-analysis. Schizophr Bull 2023;49:285-96.
143. Alameda L, Christy A, Rodriguez V et al. Association between specific childhood adversities and symptom dimensions in people with psychosis: systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2021;47:975-85.
144. Dragioti E, Radua J, Solmi M et al. Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction. World Psychiatry 2023; 22:86-104.
145. Salazar de Pablo G, Radua J, Pereira J et al. Probability of transition to psychosis in individuals at clinical high risk: an updated meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021;78:970-8.
146. Minichino A, Davies C, Karpenko O et al. Preventing psychosis in people at clinical high risk: an updated meta-analysis by the World Psychiatric Association Preventive Psychiatry section. Mol Psychiatry 2025;30:2773-82.
147. Logeswaran Y, De Micheli A, Toniol I et al. Predicting long-term poor outcomes in individuals at clinical high risk for psychosis using real-world clinical data: the OASIS1000 prospective study. World Psychiatry 2026;25:295-306.
148. Awhangansi S, Okewole A, Archard PJ et al. Perspective on clinical high-risk for psychosis in Africa. Front Psychiatry 2023;14:1226012.
149. Fusar-Poli P, Oliver D. Clinical high-risk vs. population-level prevention of mental disorders: a false dichotomy. World Psychiatry 2026;25:481-2.
150. Monument Therapeutics Limited. A study exploring changes in a variety of biomarkers following dosing with MT1988 in participants at clinical high risk for psychosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07226895.
151. Radua J, De Prisco M, Oliva V et al. Impact of air pollution and climate change on mental health outcomes: an umbrella review of global evidence. World Psychiatry 2024;23:244-56.
152. Myran DT, Harrison LD, Pugliese M et al. Transition to schizophrenia spectrum disorder following emergency department visits due to substance use with and without psychosis. JAMA Psychiatry 2023;80:1169-74.
153. Hunt A, Law H, Carney R et al. Systematic review of clinical prediction models for psychosis in individuals meeting at risk mental state criteria. Front Psychiatry 2024;15:1408738.
154. Oliver D, Spada G, Englund A et al. Real-world digital implementation of the Psychosis Polyrisk Score (PPS): a pilot feasibility study. Schizophr Res 2020;226:176-83.
155. Oliver D, Radua J, Reichenberg A et al. Psychosis Polyrisk Score (PPS) for the detection of individuals at-risk and the prediction of their outcomes. Front Psychiatry 2019;10:174.
156. Bachmann S, Degen C, Geider FJ et al. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. Front Psychiatry 2014; 5:185.
157. Pedruzo B, Aymerich C, Martinez-Asensi C et al. Systematic review and meta-analysis: neurocognitive alterations in offspring of individuals with schizophrenia or bipolar disorder compared to offspring of unaffected parents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2026;65:766-80.
158. Catalan A, Salazar de Pablo G, Aymerich C et al. Neurocognitive functioning in individuals at clinical high risk for psychosis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021;78:859-67.
159. Fischer B, Robinson T, Bullen C et al. Lower-Risk Cannabis Use Guidelines (LRCUG) for reducing health harms from non-medical cannabis use: a comprehensive evidence and recommendations update. Int J Drug Policy 2022;99:103381.
160. Myran DT, Pugliese M, Harrison LD et al. Changes in incident schizophrenia diagnoses associated with cannabis use disorder after cannabis legalization. JAMA Netw Open 2025;8:e2457868.
161. Wang GS, Buttorff C, Wilks A et al. Impact of cannabis legalization on healthcare utilization for psychosis and schizophrenia in Colorado. Int J Drug Policy 2022;104:103685.
162. Berny LM, Nichols LM, Schweer-Collins ML et al. Brief drug interventions delivered in general medical settings: a systematic review and meta-analysis of cannabis use outcomes. Prev Sci 2025;26:985-98.
163. O'Hara SE, Paschall MJ, Grube JW. A review of meta-analyses of prevention strategies for problematic cannabis use. Curr Addict Rep 2024;11:886-93.
164. Viswanathan M, Urrutia RP, Hudson KN et al. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. JAMA 2023;330:460-6.
165. Brouwer ME, Williams AD, van Grinsven SE et al. Offspring outcomes after prenatal interventions for common mental disorders: a meta-analysis. BMC Med 2018;16:208.
166. Cortese S, Garcia-Argibay M, Oliver D et al. Psychotic symptoms during pharmacological treatment of ADHD: clinical considerations and research needs. Lancet Psychiatry 2026;13:266-74.
167. Stefana A, Oliver D, Estradé A et al. The Mini-CAARMS: development and validation of a short version of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States to facilitate preventive psychiatry. Schizophr Bull 2026;52:sbaf146.
168. Fares-Otero NE, Seedat S. Childhood maltreatment: a call for a standardised definition and applied framework. Eur Neuropsychopharmacol 2024;87:24-6.
169. Sallis HM, Croft J, Havdahl A et al. Genetic liability to schizophrenia is associated with exposure to traumatic events in childhood. Psychol Med 2021;51:1814-21.
170. Mansournia MA, Altman DG. Population attributable fraction. BMJ 2018; 360:k757.

DOI:10.1002/wps.70093

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Análisis de redes de las relaciones genéticas entre veinte trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias

Kenneth S. Kendler[1,2], Henrik Ohlsson[3], Jan Sundquist[3,4], Kristina Sundquist[3,4]

[1]Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral Genetics, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; [2]Department of Psychiatry, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; [3]Center for Primary Health Care Research, Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden; [4]University Clinic Primary Care, Skåne University Hospital, Region Skåne, Sweden

Buscamos esclarecer, mediante análisis de redes, la estructura de los factores de riesgo genético para una amplia gama de trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias. Utilizando datos divididos por mitades (N=1.510.974), calculamos las puntuaciones de riesgo genético familiar (PRGF) para 20 trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias evaluados en individuos tratados de toda la población sueca nacida entre 1960 y 2000. Calculamos una matriz de correlación genética para estos trastornos, a la que aplicamos un análisis de red EBICglasso. La red resultó densa, con 5 grupos interconectados de riesgos genéticos para trastornos internalizantes, externalizantes, del neurodesarrollo, alimentarios y psicóticos. Los riesgos genéticos para 4 trastornos fueron transicionales entre grupos: trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) entre trastornos del neurodesarrollo y externalizantes; trastorno bipolar (TB) entre trastornos internalizantes y psicóticos; trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) entre trastornos internalizantes y alimentarios; y el trastorno del espectro autista (TEA) entre trastornos del neurodesarrollo y psicóticos. Los nodos más centrales de la red fueron los riesgos genéticos para la depresión mayor (DM) y el trastorno por consumo de sustancias. Los vínculos más fuertes del riesgo genético de trastorno bipolar (TB) se observaron con los riesgos genéticos de DM y trastorno esquizoafectivo, sin un vínculo directo con la esquizofrenia. Posteriormente, añadimos los riesgos genéticos de trastorno límite de la personalidad (TLP), intento de suicidio (IS) y muerte por suicidio (MS). El riesgo genético de TLP presentó diversas conexiones con los riesgos genéticos de IS, TB, trastornos internalizantes, externalizantes y de la conducta alimentaria. Los riesgos genéticos de IS y MS mostraron sus vínculos más fuertes con los riesgos genéticos de trastorno por consumo de sustancias y trastorno por consumo de alcohol, respectivamente. Nuestros resultados fueron estables en las dos mitades de la muestra y al analizar solo un hermano por familia. En comparación con los métodos estándar de análisis factorial, los análisis de redes pueden proporcionar resultados confirmatorios y nuevas perspectivas sobre la estructura de los riesgos genéticos para diversos trastornos psiquiátricos.

Palabras clave: *Análisis de redes, riesgo genético, registros nacionales, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno límite de la personalidad, trastorno por consumo de sustancias, intento de suicidio, muerte por suicidio.*

(Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Network analysis of the genetic relationships between twenty psychiatric and substance use disorders. World Psychiatry 2026;25:444–453)

El estudio del grado en que el riesgo familiar/genético de trastornos psiquiátricos individuales es compartido o específico de cada trastorno se remonta a los orígenes de la genética psiquiátrica a principios del siglo XIX[1]. Esta cuestión se ha examinado en los primeros estudios de árboles genealógicos[2], familia[3,4] y gemelos[5-7], y más recientemente con métodos de genética molecular[8,9]. Los estudios iniciales fueron descriptivos; posteriormente, se realizaron comparaciones del riesgo de trastornos entre familiares de diferentes grupos de probandos.

Los estudios con gemelos introdujeron el concepto de correlaciones genéticas entre trastornos, las cuales se ajustaron primero a pares de trastornos[5] y luego a grupos más grandes[6,7]. A partir de estos, se aplicaron modelos de ecuaciones estructurales de análisis factorial más complejos[10]. Finalmente, estos métodos se adaptaron a correlaciones genéticas calculadas a partir de datos genómicos[8,9,11] o puntuaciones de riesgo genético familiar (PRGF)[12,13].

Estos modelos factoriales evalúan específicamente si las correlaciones en el riesgo genético observadas entre un conjunto de trastornos particulares –como la depresión mayor (DM), el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y los trastornos de ansiedad fóbica (TAF)–, podrían explicarse adecuadamente mediante un factor genético latente de "trastorno internalizante". Si dicho factor se ajusta bien a los datos, se podrían plantear preguntas más avanzadas, como la relación entre ese factor latente de "trastorno internalizante" y un factor genético común de "trastorno externalizante" estimado a partir de las correlaciones genéticas entre el trastorno por consumo de drogas (TCD), el trastorno por consumo de alcohol (TCA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)[12].

Si bien son informativos, estos modelos factoriales pueden ser complejos de realizar, ya que implican decisiones sobre el número de factores a extraer, la indeterminación de las rotaciones factoriales[14] y el papel relativo de los métodos exploratorios y confirmatorios. Producen un gran número de estimaciones, incluyendo las cargas de cada trastorno en cada factor, correlaciones entre factores (si se utilizan rotaciones oblicuas) y las proporciones de riesgo de cada trastorno no explicadas por los factores.

Los análisis de redes aplicados a los trastornos psiquiátricos ofrecen un enfoque diferente y más intuitivo para examinar las relaciones multivariadas, que abandona el modelo de factores latentes y se centra en las relaciones directas entre trastornos (técnicamente denominados "nodos" conectados por aristas)[15].

La información utilizada para los análisis de redes –una matriz de correlación genética– no difiere de la utilizada para los análisis factoriales. En los análisis de redes, las aristas representan asociaciones que se mantienen tras condicionar a todos los demás nodos, y el gráfico resultante enfatiza la proximidad relativa, la agrupación y la independencia condicional, en lugar de la reducción dimensional propia de los análisis factoriales. En particular, en nuestra aplicación a una matriz de correlación genética, las aristas son descriptivas y "correlacionales", y no implican causalidad.

La diferencia entre ambos métodos radica en su enfoque interpretativo: si el riesgo genético compartido se conceptualiza como resultado de vulnerabilidades comunes no observadas "comprimidas" en factores o como una red relacional estructurada de influencias genéticas superpuestas entre fenotipos, como en el análisis de redes.

En la última década, los análisis de redes se han aplicado con frecuencia a la psicopatología[16], pero pocos estudios han utilizado

este método para estudiar las relaciones genéticas entre trastornos psiquiátricos. Estos estudios se han centrado en un número reducido de trastornos[17] o se han aplicado al análisis local de asociaciones específicas[11].

Aunque complementarios a los métodos factoriales tradicionales, los análisis de redes presentan varias características atractivas, entre ellas: a) una representación espacial de los resultados de fácil comprensión; b) un enfoque en el grado de "conectividad" entre trastornos; c) estimaciones de la "centralidad" de los nodos individuales; d) la delimitación de grupos de trastornos; y e) la capacidad de identificar trastornos "transicionales" entre grupos.

En este estudio, comenzamos ajustando un modelo de red a la matriz de correlación genética de 20 trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias, evaluados en individuos tratados de toda la población sueca, nacidos entre 1960 y 2000, y describimos los hallazgos en detalle. Posteriormente, ampliamos nuestra red añadiendo riesgos genéticos para el trastorno límite de la personalidad (TLP), el intento de suicidio (IS), la muerte por suicidio (MS) y dos medidas de funcionamiento cognitivo: bajo nivel educativo (BNE) y discapacidad intelectual (DI).

MÉTODOS

Utilizamos datos de registros poblacionales suecos con cobertura nacional (ver información complementaria). El número de identificación personal único de cada individuo fue anonimizado por Statistics Sweden mediante un número de serie para garantizar la confidencialidad. La aprobación ética fue obtenida del Comité Regional de Ética de Lund (n.º 2008/409 y modificaciones posteriores). No se requirió el consentimiento de los participantes.

La cohorte de estudio está compuesta por todos los individuos nacidos entre 1960 y 2000 en Suecia, de padres suecos (N=3.021.948) (48,7% mujeres), a quienes se les realizó un seguimiento hasta una edad media de 40,9±10,5 años en 2018. El análisis se centró en las puntuaciones de riesgo genético familiar (PRGF) para 25 fenotipos con diagnósticos basados en los códigos CIE-8, CIE-9 o CIE-10, procedentes de atención primaria, consultas externas especializadas y registros hospitalarios (ver información complementaria). Las PRGF se calcularon utilizando los riesgos de morbilidad entre familiares de primer a quinto grado, teniendo en cuenta los efectos de la convivencia (para más detalles, ver información complementaria). A diferencia de las medidas genéticas moleculares, las PRGF cuantifican la susceptibilidad fenotípica familiar.

Estimamos un modelo gráfico gaussiano disperso mediante el procedimiento EBICglasso[18]. Este enfoque reduce las aristas pequeñas hacia cero y selecciona el modelo óptimo utilizando el criterio de información bayesiano extendido, penalizando así la complejidad excesiva del modelo. El modelo se estimó a partir de correlaciones de Pearson; sin embargo, los pesos de las aristas resultantes corresponden a correlaciones parciales, que reflejan asociaciones condicionales entre variables tras ajustar por todos los demás nodos de la red. Para cada nodo, se reporta la métrica de centralidad más fácil de interpretar, la fuerza[19], calculada como la suma de los pesos absolutos de las aristas para cada nodo[20]. Los intervalos de confianza (IC) del 95% específicos para cada arista se obtuvieron mediante remuestreo no paramétrico con 1.000 réplicas.

Para examinar la estructura comunitaria de la red, aplicamos el algoritmo Spinglass, que identifica las particiones que mejor capturan grupos de nodos densamente interconectados. Para evaluar la robustez de estas comunidades, reestimamos iterativamente la solución de Spinglass y calculamos una medida de estabilidad a nivel de nodo, que cuantifica la consistencia con la que cada nodo se asignaba al mismo clúster en 1.000 repeticiones[21].

Realizamos varias pruebas de robustez. Primero, dividimos aleatoriamente la cohorte por la mitad y replicamos el modelo en la segunda submuestra, utilizando un modelo de red confirmatorio[22]. En segundo lugar, para abordar parcialmente la dependencia derivada del gran número de individuos emparentados que contribuyen a los valores PRGF de muchos probandos, repetimos el análisis utilizando un hermano seleccionado aleatoriamente por cada grupo de hermanos. Para evaluar la estabilidad temporal, realizamos análisis separados para individuos nacidos entre 1960 y 1980, y para aquellos nacidos entre 1981 y 2000.

Finalmente, replicamos todos los análisis utilizando una versión refinada del PRGF que incorpora propiedades estadísticas mejoradas (PA-PRGF)[23,24]. Todas las comparaciones de robustez se realizaron mediante la prueba de comparación de redes, que evalúa la invariancia de la estructura de la red, la invariancia de la fuerza global y las diferencias en los pesos de las aristas individuales, utilizando 1.000 permutaciones[25]. Todos los demás análisis estadísticos se realizaron con R versión 4.3.1[26].

Tabla 1 Prevalencia a lo largo de la vida y proporción por género de los fenotipos examinados en el estudio.

	Prevalencia a lo largo de la vida	Proporción de prevalencia por género (H/M)
Psicosis aguda (PA)	0,38%	1,11
Trastorno por consumo de alcohol (TCA)	4,49%	2,14
Anorexia nerviosa (AN)	0,36%	0,05
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	2,56%	1,24
Trastorno del espectro autista (TEA)	1,09%	1,56
Trastorno bipolar (TB)	1,43%	0,55
Trastorno límite de la personalidad (TLP)	0,54%	0,16
Bulimia nerviosa (BN)	0,23%	0,04
Trastorno de conducta (TC)	0,12%	1,46
Trastorno delirante (TD)	0,22%	1,40
Trastorno por consumo de drogas (TCD)	4,78%	2,24
Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)	2,42%	0,49
Discapacidad intelectual (DI)	0,92%	1,18
Depresión mayor (DM)	17,02%	0,55
Dependencia de nicotina (DN)	1,85%	0,62
Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)	1,01%	0,62
Trastorno de pánico (TP)	4,10%	0,56
Trastornos de ansiedad fóbica (TAF)	1,94%	0,68
Trastorno de estrés postraumático (TEPT)	5,66%	0,42
Psicosis no especificada (PNE)	0,60%	1,26
Trastorno esquizoafectivo (TAS)	0,15%	0,86
Esquizofrenia (SZ)	0,33%	1,68
Intento de suicidio (IS)	4,89%	0,95
Muerte por suicidio (MS)	0,24%	2,25

RESULTADOS

La Tabla 1 presenta las tasas de prevalencia poblacional y la proporción hombre/mujer para los fenotipos examinados. La prevalencia varía ampliamente, desde un mínimo de 0,12% para el trastorno de conducta (TC) hasta un máximo de 17,02% para DM. La proporción hombre/mujer varía de 0,04 para la bulimia nerviosa (BN) a 2,25 para MS.

Modelo principal

Nuestro modelo principal, que examina las relaciones entre los riesgos genéticos para 20 trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias, se presenta en la Figura 1. La fuerza de las conexiones para cada trastorno se proporciona en la Tabla 2 y en la información complementaria. De las numerosas características del modelo, destacamos seis.

En primer lugar, en el cuadrante superior izquierdo de la red se observa un grupo de riesgos genéticos para trastornos internalizantes: DM, TAG, trastorno de pánico (TP), TAF, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) – siendo las conexiones más fuertes entre: DM y TAG (estimación=0,15; IC 95%: 0,14-0,15), DM y TP (estimación=0,13; IC 95%: 0,12-0,13), DM y TEPT (estimación=0,17; IC 95%: 0,17-0,18), TP y TAF (estimación=0,13; IC 95%: 0,13-0,13) y TP y TAG (estimación=0,15; IC 95%: 0,15-0,16).

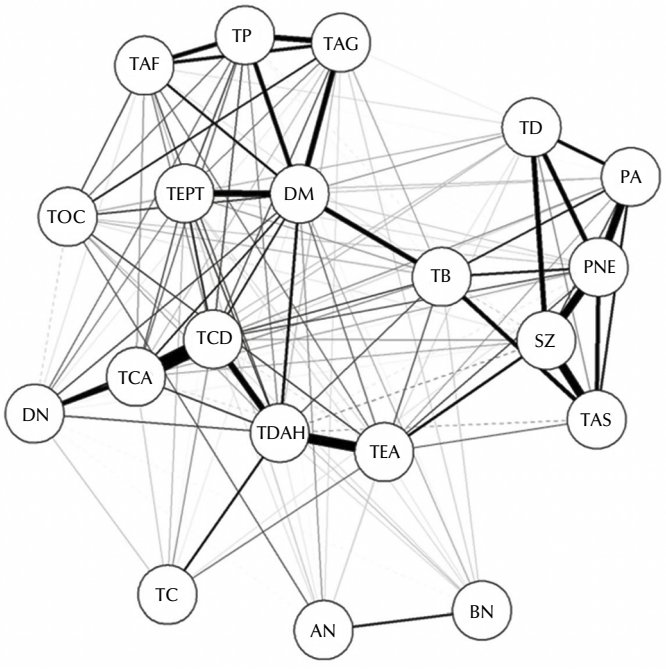

Figura 1 Red del modelo principal. La fuerza de las aristas se refleja en el grosor de las líneas. Las aristas positivas son trazos continuos y las negativas están punteadas. TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; AN, anorexia nerviosa; PA, psicosis aguda; TEA, trastorno del espectro autista; TCA, trastorno por consumo de alcohol; TB, trastorno bipolar; BN, bulimia nerviosa; TC, trastorno de conducta; TD, trastorno delirante; TCD, trastorno por consumo de drogas; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; DM, depresión mayor; DN, dependencia de nicotina; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TAF, trastornos de ansiedad fóbica; TP, trastorno de pánico; PNE, psicosis no especificada; TEPT, trastorno de estrés postraumático; TAS, trastorno esquizoafectivo; SZ, esquizofrenia.

En segundo lugar, los riesgos genéticos para los trastornos externalizantes y por consumo de sustancias –dependencia de la nicotina (DN), TCA, TCD, TDAH y TC– se representan en el cuadrante inferior izquierdo de la red, con las conexiones más fuertes entre DN y TCA (estimación=0,14; IC 95%: 0,14-0,14), TCA y TCD (estimación=0,35; IC 95%: 0,34-0,35), TCD y TDAH (estimación=0,16; IC 95%: 0,16-0,17), y TC y TDAH (estimación=0,08; IC 95%: 0,08-0,09).

En tercer lugar, el riesgo genético de trastorno del espectro autista (TEA), en la sección inferior derecha de la red, presenta una asociación muy marcada con el riesgo de TDAH (estimación=0,26; IC 95%: 0,25-0,26), y una asociación moderada con el riesgo genético de esquizofrenia (SZ) (estimación=0,09; IC 95%: 0,09-0,10).

En cuarto lugar, en el extremo derecho de la red, observamos un grupo muy agrupado de riesgos genéticos para 4 trastornos psicóticos no afectivos: trastorno delirante (TD), psicosis aguda (PA), psicosis no especificada (PNE) y esquizofrenia (SZ), así como para el trastorno esquizoafectivo (TAS), con fuertes conexiones entre ellos (p. ej., estimación=0,21; IC 95%: 0,21-0,22 entre SZ y PNE; estimación=0,21; IC 95%: 0,20-0,22 entre SZ y TAS; estimación=0,14; IC 95%: 0,14-0,15 entre SZ y TD).

En quinto lugar, los riesgos genéticos para los dos trastornos de la conducta alimentaria –BN y anorexia nerviosa (AN)– se observan en la parte inferior de la red, con una relación moderadamente fuerte entre ambos (estimación=0,08; IC 95%: 0,08-0,09), pero sin relaciones fuertes con otros trastornos.

En sexto lugar, el riesgo genético para TB ocupa un lugar singular en la red, con su relación más fuerte con DM (estimación=0,14; IC 95%: 0,14-0,15), seguido de TAS (estimación=0,14; IC 95%: 0,13-0,14). Presenta conexiones más débiles con otros dos trastornos psicóticos: PNE (estimación=0,08; IC 95%: 0,08-0,08) y PA (estimación=0,07; IC 95%: 0,07-0,08) –y no presenta ninguna conexión única con SZ.

El análisis de red confirmatorio sugirió un buen ajuste, con un error cuadrático medio de aproximación de 0,002 (IC 95%: 0,002-0,002).

La Figura 2 ilustra el análisis de centralidad para nuestro modelo principal, utilizando la fuerza. Los tres nodos más centrales de la red son los riesgos genéticos para DM, TCD y TDAH.

La Figura 3 presenta la solución Spinglass, que identifica cinco clústeres, todos ellos con alta estabilidad (>0,85), lo que indica que las asignaciones de comunidad correspondientes se recuperaron de forma consistente en las replicaciones de bootstrap. Esta figura también muestra la estabilidad de los nodos individuales a lo largo de las replicaciones, que es bastante alta (≥0,94), con excepción de AN y BN (ambas 0,83). Los grupos resultantes podrían etiquetarse fácilmente como riesgos genéticos para trastornos internalizantes (MD, TEPT, TAF, TP, TAG y TOC), trastornos psicóticos (SZ, TAS, PNE, PA, TD y TB), trastornos externalizantes (TCA, TCD y DN), trastornos del neurodesarrollo (TDAH, TEA y TC) y trastornos de la conducta alimentaria (BN y AN).

Los riesgos genéticos para cuatro trastornos pueden considerarse transicionales entre grupos: TDAH entre trastornos del neurodesarrollo y externalizantes, TB entre trastornos internalizantes y psicóticos, TOC entre trastornos internalizantes y de la conducta alimentaria, y TEA entre trastornos del neurodesarrollo y psicóticos.

Tabla 2 Aristas más fuertes de la red del modelo principal.

Nodo	Aristas más fuertes, estimación (IC 95%)
TDAH	TEA: 0,26 (0,25-0,26); TCD: 0,16 (0,16-0,17); DM: 0,09 (0,09-0,09); TC: 0,08 (0,08-0,09)
AN	BN: 0,08 (0,08-0,09); TOC: 0,04 (0,04-0,04)
PA	PNE: 0,20 (0,20-0,21); TD: 0,11 (0,11-0,12); TAS: 0,08 (0,07-0,09); TB: 0,07 (0,07-0,08)
TEA	TDHA: 0,26 (0,25-0,26); SZ: 0,09 (0,09-0,10)
TCA	TCD: 0,35 (0,34-0,35); DN: 0,14 (0,14-0,14); DM: 0,07 (0,07-0,08)
TB	DM: 0,14 (0,14-0,15); TAS: 0,14 (0,13-0,14); PNE: 0,08 (0,08-0,08); PA: 0,07 (0,07-0,08)
BN	AN: 0,08 (0,08-0,09)
TC	TDHA: 0,08 (0,08-0,09)
TD	SZ: 0,14 (0,14-0,15); PNE: 0,14 (0,14-0,15); PA: 0,11 (0,11-0,12)
TCD	TCA: 0,35 (0,34-0,35); TDHA: 0,16 (0,16-0,17); DN: 0,08 (0,08-0,08); TEPT: 0,07 (0,07-0,07); DM: 0,07 (0,06-0,07)
TAG	TP: 0,15 (0,15-0,16); DM: 0,15 (0,14-0,15); TAF: 0,10 (0,09-0,10); TOC: 0,07 (0,07-0,07)
DM	TEPT: 0,17 (0,17-0,18); TAG: 0,15 (0,14-0,15); TB: 0,14 (0,14-0,15); TP: 0,13 (0,12-0,13); TDAH: 0,09 (0,09-0,09); TAF: 0,08 (0,07-0,08)
DN	TCA: 0,14 (0,14-0,14); TCD: 0,08 (0,08-0,08)
TOC	TAG: 0,07 (0,07-0,07); DM: 0,06 (0,06-0,07); TAF: 0,06 (0,06-0,06); TEA: 0,05 (0,05-0,05); AN: 0,04 (0,04-0,04)
TAF	TP: 0,13 (0,13-0,13); TAG: 0,10 (0,09-0,10); DM: 0,08 (0,07-0,08)
TP	TAG: 0,15 (0,15-0,16); TAF: 0,13 (0,13-0,13); DM: 0,13 (0,12-0,13)
PNE	SZ: 0,21 (0,21-0,22); PA: 0,20 (0,20-0,21); TD: 0,14 (0,14-0,15); TAS: 0,12 (0,11-0,13); TB: 0,08 (0,08-0,08)
TEPT	DM: 0,17 (0,17-0,18); TCD: 0,07 (0,07-0,07)
TAS	SZ: 0,21 (0,20-0,22); TB: 0,14 (0,13-0,14); PNE: 0,12 (0,11-0,13); PA: 0,08 (0,07-0,09)
SZ	PNE: 0,21 (0,21-0,22); TAS: 0,21 (0,20-0,22); TD: 0,14 (0,14-0,15); TEA: 0,09 (0,09-0,10)

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; AN, anorexia nerviosa; PA, psicosis aguda; TEA, trastorno del espectro autista; TCA, trastorno por consumo de alcohol; TB, trastorno bipolar; BN, bulimia nerviosa; TC, trastorno de conducta; TD, trastorno delirante; TCD, trastorno por consumo de drogas; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; DM, depresión mayor; DN, dependencia de nicotina; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TAF, trastornos de ansiedad fóbica; TP, trastorno de pánico; PNE, psicosis no especificada; TEPT, trastorno de estrés postraumático; TAS, trastorno esquizoafectivo; SZ, esquizofrenia. Las estimaciones para todas las aristas están disponibles en la información complementaria.

Modelo ampliado

La red del modelo ampliado se muestra en la Figura 4 y mantiene la estructura básica de nuestro modelo principal. La fuerza de las conexiones para cada fenotipo se proporciona en la Tabla 3 y en la información complementaria.

TLP se sitúa entre los grupos de trastornos internalizantes, alimentarios y psicóticos, con las conexiones más fuertes hacia IS (estimación=0,09; IC 95%: 0,08-0,09), TB (estimación=0,07; IC 95%: 0,07-0,08) y TCD (estimación=0,06; IC 95%: 0,06-0,06).

IS se sitúa entre los grupos genéticos externalizantes e internalizantes, con las conexiones más fuertes con TCA (estimación=0,17; IC 95%: 0,17-0,17), TCD (estimación=0,15; IC 95%: 0,15-0,16) y TLP (estimación=0,09; IC 95%: 0,08-0,09). MS está menos relacionado con los trastornos psiquiátricos, con las conexiones más fuertes con TCA (estimación=0,08; IC 95%: 0,08-0,09) e IS (estimación=0,06; IC 95%: 0,05-0,06).

El riesgo genético de BNE está estrechamente relacionado con DN (estimación=0,15; IC 95%: 0,15-0,15), TCA (estimación=0,11; IC 95%: 0,11-0,11) y TDAH (estimación=0,11; IC 95%: 0,11-0,11); mientras que el riesgo genético de DI está más fuertemente vinculado al riesgo de TEA (estimación=0,11; IC 95%: 0,11-0,12).

El análisis de red confirmatorio sugirió un buen ajuste, con un error cuadrático medio de aproximación 0,003 (IC 95%: 0,003-0,003). La figura 5 presenta el análisis de centralidad para nuestro modelo ampliado, que se asemeja mucho al del modelo principal.

DISCUSIÓN

En este estudio, aplicamos el análisis de redes a la largamente debatida cuestión de la naturaleza de las relaciones genéticas entre diversos trastornos psiquiátricos y trastornos por consumo de sustancias. Aunque está bien establecido, se han realizado pocos análisis de redes sobre los factores de riesgo genético para una amplia gama de trastornos psiquiátricos.

Es importante destacar que adoptamos un marco de muestreo para estos análisis que, mediante el uso de PRGF, basó nuestros cálculos de riesgo genético en todos los pacientes tratados de la población de Suecia, con datos de registro de alta calidad y relativamente uniformes. De esta manera, pudimos evitar el uso de las muestras de casos y controles típicamente heterogéneas de múltiples equipos de investigación, con evaluaciones diagnósticas a menudo muy variables, que ahora constituyen la base de la mayoría de los modelos genéticos moleculares multivariados de psicopatología. Además, nuestro tamaño de muestra fue lo suficientemente grande como para permitir la inclusión de trastornos poco comunes que rara vez se consideran en otros estudios genéticos multivariados (p. ej., TAS, TP, PA, TC, BN y TD).

La primera pregunta que debemos abordar respecto a nuestros hallazgos es el grado de congruencia con los obtenidos mediante métodos de análisis factorial más tradicionales en otras muestras. De hecho, nuestros resultados son similares a varios estudios previos con gemelos que muestran factores genéticos distintos para

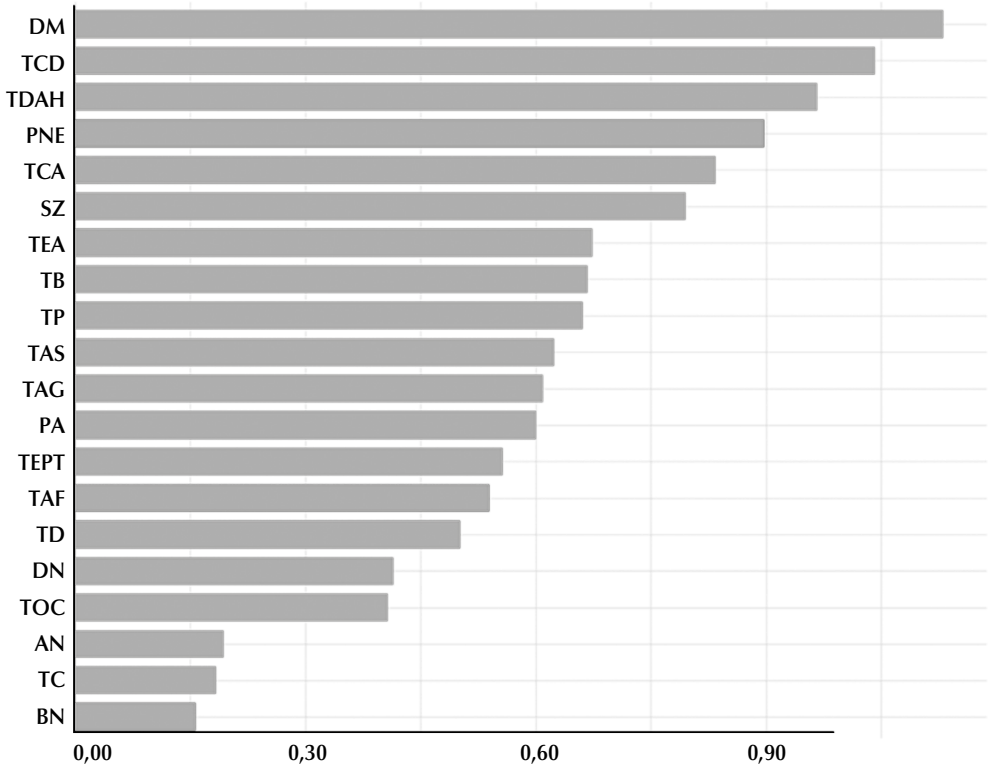

Figura 2 Centralidad de cada nodo en el modelo principal. TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; AN, anorexia nerviosa; PA, psicosis aguda; TEA, trastorno del espectro autista; TCA, trastorno por consumo de alcohol; TB, trastorno bipolar; BN, bulimia nerviosa; TC, trastorno de conducta; TD, trastorno delirante; TCD, trastorno por consumo de drogas; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; DM, depresión mayor; DN, dependencia de nicotina; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TAF, trastornos de ansiedad fóbica; TP, trastorno de pánico; PNE, psicosis no especificada; TEPT, trastorno de estrés postraumático; TAS, trastorno esquizoafectivo; SZ, esquizofrenia.

los trastornos psiquiátricos internalizantes y externalizantes, así como para los trastornos por consumo de sustancias[10,27-29]. Nuestros hallazgos presentan una semejanza aún mayor con un análisis factorial genético multivariado basado en correlaciones genéticas de todo el genoma de 14 trastornos[11]. Dicho estudio identificó cinco factores genéticos con alta homología con los grupos detectados en nuestro análisis: trastornos compulsivos, esquizofrenia/trastorno bipolar, trastornos del neurodesarrollo, trastornos internalizantes y trastornos por consumo de sustancias.

Cabe destacar algunas semejanzas aún más notables. En amplia congruencia con nuestros resultados, ese estudio[11] halló que tanto AN como TOC se agruparon dentro del factor de trastorno compulsivo; DM y TEPT se agruparon ambos dentro del factor de trastorno internalizante; y TDAH se asoció tanto al consumo de sustancias como a los factores de trastornos del neurodesarrollo. Dadas las diferencias sustanciales en los métodos estadísticos y el marco de muestreo, este nivel de congruencia representa evidencia de triangulación[30]. Cabe mencionar un punto de no replicación. Si bien ese estudio[11] halló que TB y SZ estaban altamente correlacionados genéticamente y se asociaban a un solo factor, nosotros encontramos que TB estaba más estrechamente relacionado con DM que con SZ.

Resulta de particular interés comparar nuestros hallazgos con los obtenidos mediante métodos de análisis factorial genético aplicados a la misma muestra de población sueca[13], aunque nuestros análisis de redes incluían dos trastornos adicionales (DN y TC). En términos generales, los patrones de resultados de ambos métodos son similares. Por ejemplo, nuestro modelo de análisis factorial confirmatorio obtuvo seis factores para los trastornos externalizantes, del neurodesarrollo, de ansiedad, del estado de ánimo, psicóticos y de la conducta alimentaria, mientras que la estructura de nuestra red mostró cuatro grupos muy similares a cuatro de esos seis factores. Sin embargo, nuestro grupo de trastornos internalizantes combinó en gran medida los factores de los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo del análisis factorial.

Igualmente importante, se observaron varias diferencias notables en estos dos estudios, que reflejaban las diferencias en el enfoque interpretativo de los dos métodos estadísticos. No hubo paralelismo en los análisis factoriales con nuestros análisis de centralidad, que mostraron que DM, TCD y TDAH eran los trastornos más "conectados" en nuestro modelo. El modelo de análisis factorial tampoco pudo capturar las sutilezas de algunos de nuestros resultados de red, de los cuales proporcionamos cuatro ejemplos.

En primer lugar, nuestro análisis de redes proporciona mayor detalle en la descripción de los trastornos internalizantes. La conexión con DM es más fuerte para TAG, intermedia para TP y más débil para TAF, lo que concuerda con estudios previos en gemelos[31-33]. Nuestros hallazgos también sugieren, en consonancia con la experiencia clínica, que la correlación genética entre TAF y DM probablemente esté mediada por el riesgo genético de TP.

En segundo lugar, observamos un contraste muy interesante en las conexiones entre TB y TEA y el grupo de trastornos psicóticos. La conexión entre TEA y SZ es mucho más fuerte que cualquier otra conexión entre TEA y otros miembros del grupo de trastornos psicóticos. El patrón para TB es completamente diferente, con las conexiones más fuertes hacia TAS, PNE y PA, todos ellos trastornos

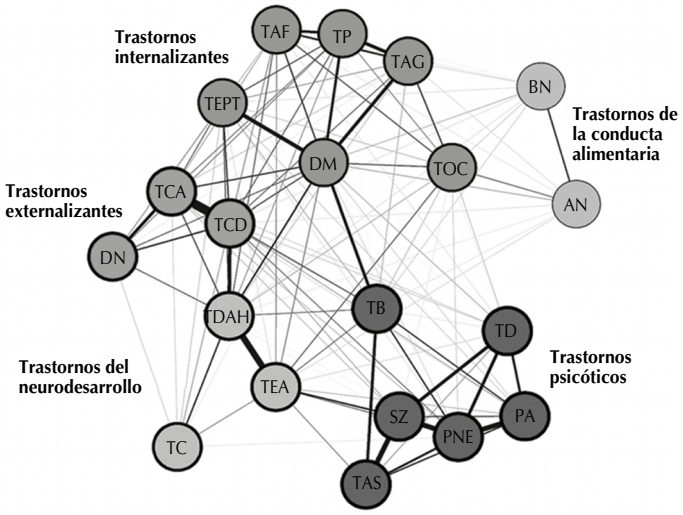

Figura 3 Estructura comunitaria de la red del modelo principal. Nodos con su estabilidad: TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (0,98); AN, anorexia nerviosa (0,83); PA, psicosis aguda (1,00); TEA, trastorno del espectro autista (0,98); TCA, trastorno por consumo de alcohol (0,99); TB, trastorno bipolar (1,00); BN, bulimia nerviosa (0,83); TC, trastorno de conducta (0,97); TD, trastorno delirante (1,00); TCD, trastorno por consumo de drogas (0,99); TAG, trastorno de ansiedad generalizada (0,94); DM, depresión mayor (0,94); DN, dependencia de nicotina (0,99); TOC, trastorno obsesivo-compulsivo (0,94); TAF, trastornos de ansiedad fóbica (0,94); TP, trastorno de pánico (0,94); PNE, psicosis no especificada (1,00); TEPT, trastorno de estrés postraumático (0,94); TAS, trastorno esquizoafectivo (1,00); SZ, esquizofrenia (1,00).

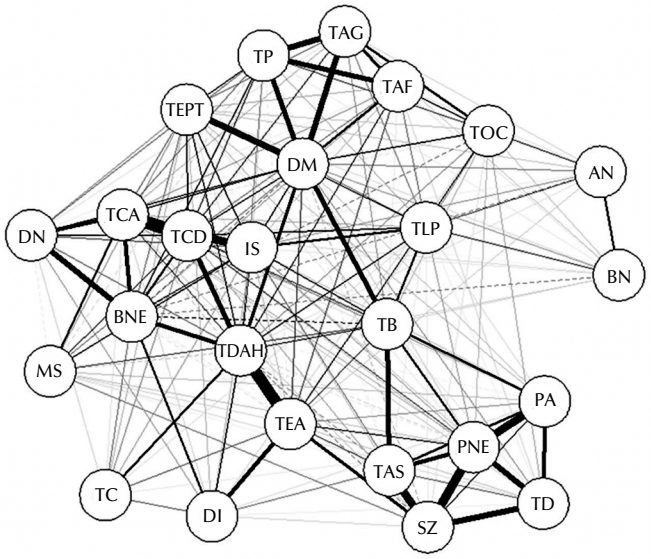

Figura 4 Red del modelo ampliado. La fuerza de las aristas se refleja en el grosor de las líneas. Las aristas positivas son trazos continuos y las negativas están punteadas. TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; AN, anorexia nerviosa; PA, psicosis aguda; TEA, trastorno del espectro autista; TCA, trastorno por consumo de alcohol; TB, trastorno bipolar; BN, bulimia nerviosa; TLP, trastorno límite de la personalidad; TC, trastorno de conducta; TD, trastorno delirante; TCD, trastorno por consumo de drogas; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; DI, discapacidad intelectual; BNE, bajo nivel educativo; DM, depresión mayor; DN, dependencia de nicotina; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TAF, trastornos de ansiedad fóbica; TP, trastorno de pánico; PNE, psicosis no especificada; TEPT, trastorno de estrés postraumático; IS, intento de suicidio; TAS, trastorno esquizoafectivo; MS, muerte por suicidio; SZ, esquizofrenia.

psicóticos caracterizados por síntomas afectivos prominentes y/o un curso recurrente con recaídas.

En tercer lugar, aunque modesta, la relación entre TOC y AN es cuatro veces mayor que la relación con BN, lo que concuerda con la evidencia de que los rasgos obsesivos y perfeccionistas son considerablemente más comunes en AN que en BN[34,35].

En cuarto lugar, tanto nuestros modelos factoriales como de red muestran que, genéticamente, TB está más estrechamente relacionado con DM que con los trastornos psicóticos. Sin embargo, los análisis de red revelan un patrón más sutil pero intrigante. TB no tiene una relación directa con SZ, pero sí una fuerte relación con TAS, que a su vez tiene una relación sustancial con SZ. Esto sugiere que la asociación genética entre TB y SZ podría estar mediada en gran medida por TAS. No obstante, cabe señalar que nuestro algoritmo de agrupamiento asignó TB al grupo de trastornos psicóticos, probablemente debido a las fuertes relaciones de TB con TAS, PNE y PA.

Finalmente, sugerimos que, a nivel global, la representación espacial de las relaciones genéticas entre los trastornos en nuestros modelos de red resulta más intuitiva que los complejos diagramas de trayectorias y cargas presentados en los análisis genéticos multivariados.

El diseño de añadir cinco fenotipos a nuestro modelo principal ofrece una oportunidad independiente y, por lo tanto, particularmente útil para evaluar la capacidad informativa de la estructura de nuestra red. En consonancia con modelos previos de gemelos[36], TLP presenta un gran número de conexiones genéticas moderadas con diversos trastornos, entre los que destacan los seis principales: IS, TB, TCD, TDAH, TEPT y BN. Este abanico de trastornos proporciona información adicional sobre lo que se ha denominado[37] la predisposición a la "impulsividad, la sensibilidad emocional, la conducta suicida y la agresión", relacionada con el riesgo de TLP.

Aunque ambos se consideran fenotipos suicidas paradigmáticos, las posiciones de lS y MS en nuestra red son bastante diferentes y solo están moderadamente interconectados. IS está mucho más interconectado en la red (18 aristas distintas de cero) que MS (7 aristas distintas de cero), y las aristas principales de IS son considerablemente más fuertes que las de MS. Estos resultados respaldan, desde una perspectiva novedosa, las preocupaciones sobre el uso del riesgo genético de lS como indicador fiable del riesgo genético de MS[38-40].

Finalmente, aunque tanto DI como BNE se consideran generalmente indicadores de capacidad cognitiva, la ubicación de ambos fenotipos dentro de nuestro modelo de red principal es muy diferente. DI presenta la conexión más fuerte con TEA, con el que BNE no mostró una relación significativa. BNE presenta conexiones relativamente fuertes con TCA y TCD, mientras que DI no presenta conexiones significativas con estos dos trastornos clave de consumo de sustancias. Estos hallazgos no son del todo inesperados, ya que se ha demostrado que BNE refleja una variedad de rasgos de personalidad además de la capacidad cognitiva[41].

Estos resultados deben interpretarse en el contexto de seis posibles limitaciones. En primer lugar, la validez de nuestros hallazgos depende de la calidad de los diagnósticos del registro sueco, que reflejan un promedio del enfoque diagnóstico de los psiquiatras suecos a lo largo de décadas. La validez de los diagnósticos de TCA y TCD está respaldada por las altas tasas de concordancia entre los métodos de determinación[42,43] y la similitud de los patrones de

Tabla 3 Aristas más fuertes de la red del modelo principal.

Nodo	Aristas más fuertes, estimación (IC 95%)
TDAH	TEA: 0,24 (0,24-0,25); TCD: 0,14 (0,14-0,14); BNE: 0,11 (0,11-0,11); DM: 0,09 (0,08-0,09); TC: 0,08 (0,07-0,08)
AN	BN: 0,08 (0,08-0,09)
PA	PNE: 0,20 (0,20-0,21); TD: 0,11 (0,11-0,12); TAS: 0,08 (0,07-0,09); TB: 0,07 (0,07-0,07)
TEA	TDAH: 0,24 (0,24-0,25); DI: 0,11 (0,11-0,12); SZ: 0,09 (0,08-0,09)
TCA	TCD: 0,29 (0,29-0,29); IS: 0,17 (0,17-0,17); BNE: 0,11 (0,11-0,11); DN: 0,11 (0,11-0,11); MS: 0,08 (0,08-0,09); DM: 0,06 (0,06-0,06)
TB	DM: 0,14 (0,13-0,14); TAS: 0,13 (0,13-0,14); PNE: 0,08 (0,07-0,08); TLP: 0,07 (0,07-0,08); PA: 0,07 (0,07-0,07)
BN	AN: 0,08 (0,08-0,09)
TLP	IS: 0,09 (0,08-0,09); TB: 0,07 (0,07-0,08); TCD: 0,06 (0,06-0,06); TDAH: 0,05 (0,05-0,06); TEPT: 0,05 (0,04-0,05); BN: 0,04 (0,03-0,04)
TC	TDAH: 0,08 (0,07-0,08)
TD	SZ: 0,14 (0,14-0,15); PNE: 0,14 (0,14-0,15); PA: 0,11 (0,11-0,12)
TCD	TCA: 0,29 (0,29-0,29); IS: 0,15 (0,15-0,16); TDAH: 0,14 (0,14-0,14); BNE: 0,07 (0,07-0,08); TLP: 0,06 (0,06-0,06); DN: 0,06 (0,06-0,06)
TAG	TP: 0,15 (0,15-0,16); DM: 0,15 (0,14-0,15); TAF: 0,10 (0,09-0,10); TOC: 0,07 (0,07-0,07)
DI	TEA: 0,11 (0,11-0,12); BNE: 0,08 (0,08-0,08); TDAH: 0,6 (0,06-0,06)
BNE	DN: 0,15 (0,15-0,15); TCA: 0,11 (0,11-0,11); TDAH: 0,11 (0,11-0,11); DI: 0,08 (0,08-0,08); TCD: 0,07 (0,07-0,08)
DM	TEPT: 0,17 (0,16-0,17); TAG: 0,15 (0,14-0,15); TB: 0,14 (0,13-0,14); TP: 0,13 (0,12-0,13); TDAH: 0,09 (0,08-0,09); TAF: 0,08 (0,07-0,08)
DN	BNE: 0,15 (0,15-0,15); TCA: 0,11 (0,11-0,11); TCD: 0,06 (0,06-0,06)
TOC	TAG: 0,07 (0,07-0,07); DM: 0,06 (0,06-0,06); TAF: 0,06 (0,06-0,06)
TAF	TP: 0,13 (0,12-0,13); TAG: 0,10 (0,09-0,10); DM: 0,08 (0,07-0,08)
TP	TAG: 0,15 (0,15-0,16); TAF: 0,13 (0,12-0,13); DM: 0,13 (0,12-0,13)
PNE	SZ: 0,21 (0,21-0,22); PA: 0,20 (0,20-0,21); TD: 0,14 (0,14-0,15); TAS: 0,12 (0,11-0,13); TB: 0,08 (0,07-0,08)
TEPT	DM: 0,17 (0,16-0,17); IS: 0,06 (0,06-0,06)
IS	TCA: 0,17 (0,17-0,17); TCD: 0,15 (0,15-0,16); TLP: 0,09 (0,08-0,09); DM: 0,06 (0,06-0,07); TEPT: 0,06 (0,06-0,06); MS: 0,05 (0,05-0,06)
TAS	SZ: 0,21 (0,20-0,22); TB: 0,13 (0,13-0,14); PNE: 0,12 (0,11-0,13); PA: 0,08 (0,07-0,09)
MS	TCA: 0,08 (0,08-0,09); IS: 0,06 (0,05-0,06); TCD: 0,05 (0,04-0,05); TB: 0,03 (0,03-0,04); DM: 0,03 (0,02-0,03); SZ: 0,02 (0,02-0,03)
SZ	PNE: 0,21 (0,21-0,22); TAS: 0,21 (0,20-0,22); TD: 0,14 (0,14-0,15); TEA: 0,09 (0,08-0,09)

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; AN, anorexia nerviosa; PA, psicosis aguda; TEA, trastorno del espectro autista; TCA, trastorno por consumo de alcohol; TB, trastorno bipolar; BN, bulimia nerviosa; TLP, trastorno límite de la personalidad; TC, trastorno de conducta; TD, trastorno delirante; TCD, trastorno por consumo de drogas; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; DI, discapacidad intelectual; BNE, bajo nivel educativo; DM, depresión mayor; DN, dependencia de nicotina; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TAF, trastornos de ansiedad fóbica; TP, trastorno de pánico; PNE, psicosis no especificada; TEPT, trastorno de estrés postraumático; IS, intento de suicidio; TAS, trastorno esquizoafectivo; MS, muerte por suicidio; SZ, esquizofrenia. Las estimaciones para todas las aristas están disponibles en la información complementaria.

semejanza entre familiares con estudios que utilizan entrevistas personales[44,45]. Los análisis de revisión de historias clínicas respaldan la validez de los diagnósticos de SZ y TB en hospitales suecos[46-48]. La validez de los diagnósticos de DM y trastorno de ansiedad se basa en su prevalencia, proporción entre sexos, correlaciones en familiares y asociaciones con factores de riesgo psicosociales[49,50]. El diagnóstico sueco de TDAH se valida por su estrecha relación con la prescripción de estimulantes[51]. Si bien desconocemos los esfuerzos de validación de los diagnósticos de AN y BN registrados en Suecia, estos se han utilizado en varios estudios de investigación[p.ej.,52-54].

En segundo lugar, las PRGF se derivan de diagnósticos en árboles genealógicos extensos. Corregimos los efectos ambientales compartidos tanto de las relaciones entre ambos padres-hijos, como entre hermanos, cuya validez se ha respaldado mediante simulaciones[55]. Hemos comparado formalmente, tanto empíricamente como mediante simulaciones, las PRGF y las puntuaciones de riesgo poligénico[23,24], demostrando que ambas puntuaciones se comportan (es decir, predicen resultados y se intercorrelacionan) como medidas de susceptibilidad genética aditiva, de acuerdo con los niveles esperados de error de medición.

En tercer lugar, no se disponía de una corrección sencilla para la falta de independencia de nuestros resultados en la población sueca. Los IC presentados en este artículo son casi con toda seguridad demasiado pequeños, pero, dado nuestro gran tamaño muestral, esta limitación probablemente sea mínima. Para evaluar los posibles sesgos que podríamos haber introducido, volvimos a analizar nuestros datos seleccionando al azar solo un hermano de cada grupo familiar. El modelo de red principal obtenido no difirió del descrito anteriormente (p=0,643).

En cuarto lugar, comprobamos la estabilidad de nuestros hallazgos de dos maneras. Primero, la estructura general de la red de nuestro modelo principal no difirió significativamente entre las dos mitades (p=0,083) (ver información complementaria). De forma más ambiciosa, analizamos la similitud de nuestro modelo principal ajustado a individuos nacidos en Suecia en 1960-1980 vs. 1981-

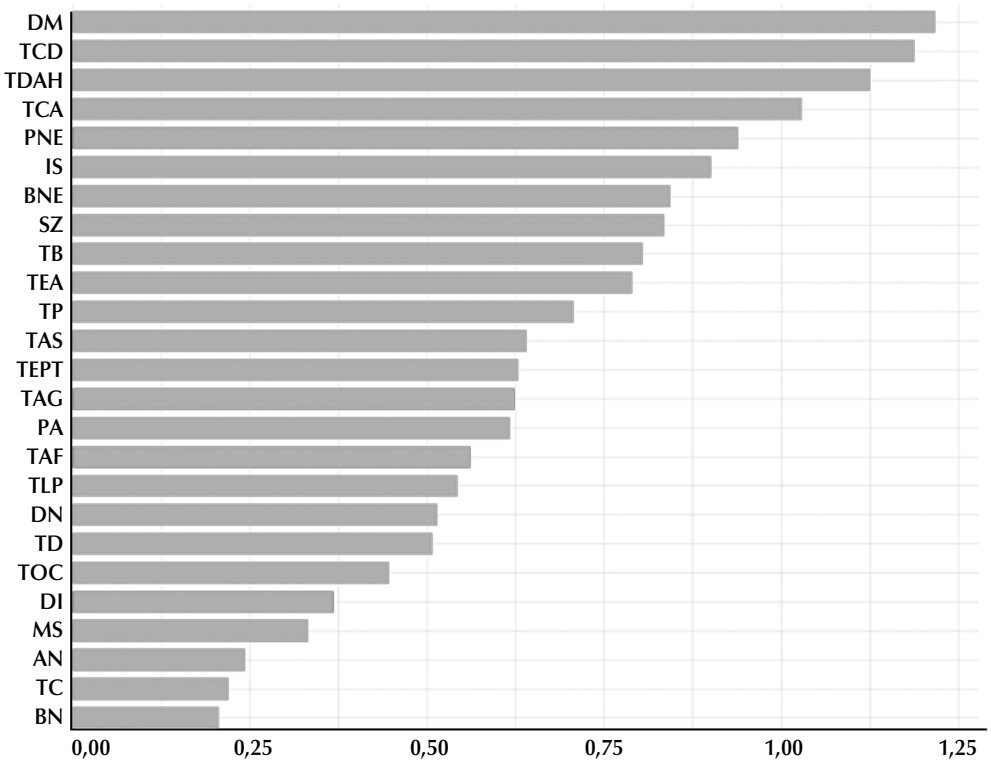

Figura 5 Centralidad de cada nodo en el modelo principal. TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; AN, anorexia nerviosa; PA, psicosis aguda; TEA, trastorno del espectro autista; TCA, trastorno por consumo de alcohol; TB, trastorno bipolar; BN, bulimia nerviosa; TLP, trastorno límite de la personalidad; TC, trastorno de conducta; TD, trastorno delirante; TCD, trastorno por consumo de drogas; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; DI, discapacidad intelectual; BNE, bajo nivel educativo; DM, depresión mayor; DN, dependencia de nicotina; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo; TAF, trastornos de ansiedad fóbica; TP, trastorno de pánico; PNE, psicosis no especificada; TEPT, trastorno de estrés postraumático; IS, intento de suicidio; TAS, trastorno esquizoafectivo; MS, muerte por suicidio; SZ, esquizofrenia.

2000. Las diferencias generales fueron significativas (p=0,001) y, como se detalla en la información complementaria, los hallazgos más relevantes se debieron al aumento de las aristas y la centralidad para TCD, cuyas tasas comenzaron a aumentar sustancialmente en Suecia a finales de la década de 1970[56].

En quinto lugar, a diferencia de las puntuaciones de riesgo poligénico (PRGF), donde el número de parientes en un árbol genealógico suele oscilar entre 10 y 50, presentan una distribución asimétrica, que a menudo se agrava en el caso de trastornos raros, ya que muchos árboles genealógicos no contienen individuos afectados. La asimetría suele atenuar las correlaciones, fundamentales para los análisis de redes. Para evaluar la robustez de nuestra solución, repetimos nuestro análisis factorial exploratorio utilizando una transformación de Yeo-Johnson[57]. La correlación con los pesos de las aristas de nuestros resultados originales fue alta (+0,88) (ver información complementaria).

En sexto lugar, repetimos nuestros análisis de redes utilizando las medidas PA-PRGF. Las correlaciones entre los pesos de las aristas de nuestros resultados originales fueron muy altas (+0,98) (ver información complementaria).

CONCLUSIONES

Los análisis de redes ofrecen una perspectiva novedosa sobre una cuestión muy antigua en genética psiquiátrica: cómo interrelacionan las predisposiciones genéticas con los diversos trastornos. Aplicamos este método a una matriz de correlación genética de 20 trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias, evaluados a partir de registros de alta calidad de la población sueca. Los análisis de redes son más relacionales e intuitivamente accesibles que los complejos diagramas de trayectorias y cargas presentados en análisis genéticos multivariados previos.

Nuestros resultados respaldan muchas de las conclusiones previas de estudios de genética molecular y de gemelos multivariados con análisis factorial, pero revelan algunas diferencias sustanciales, especialmente en la relación genética entre SZ y TB, y señalan una serie de nuevos hallazgos más sutiles (p. ej., las notables diferencias en las conexiones entre TEA y TB con los trastornos psicóticos).

Sugerimos que, en adelante, los análisis de redes se consideren una herramienta importante en nuestro esfuerzo continuo por comprender las complejas relaciones genéticas entre los diversos trastornos mentales y por consumo de sustancias.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue financiado en parte por subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (núms. R01MH139865, R01DA030005 y R01AA023534) y del Consejo Sueco de Investigación (núms. 2024-02796 y 2021-06467). Las fuentes de financiación no participaron en el diseño ni en la realización del estudio; ni en la recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; ni en la decisión

de enviar el manuscrito para su publicación. E. Fried proporcionó comentarios útiles sobre versiones anteriores de este manuscrito. La información complementaria sobre este estudio está disponible en https://github.com/Hohlsson/Network-analysis-supplement/blob/main/Kendler_Network%20Supplementary%20information.pdf.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kendler KS. The prehistory of psychiatric genetics: 1780-1910. Am J Psychiatry 2021;178:490-508.
2. Kendler KS, Klee A. Philipp Jolly and his 1913 "The heredity of psychosis": homogeneity versus heterogeneity of familial transmission and an early look at Mendelian models for manic-depressive illness and dementia praecox. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2021;186:90-100.
3. Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. Br J Psychiatry 1980;137:497-504.
4. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM et al. The Roscommon Family Study. IV. Affective illness, anxiety disorders, and alcoholism in relatives. Arch Gen Psychiatry 1993;50:952-60.
5. Roy MA, Neale MC, Pedersen NL et al. A twin study of generalized anxiety disorder and major depression. Psychol Med 1995;25:1037-49.
6. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. Arch Gen Psychiatry 1998;55:967-72.
7. Loken EK, Hettema JM, Aggen SH et al. The structure of genetic and environmental risk factors for fears and phobias. Psychol Med 2014;44:2375-84.
8. Grotzinger AD, Mallard TT, Akingbuwa WA et al. Genetic architecture of 11 major psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic and molecular genetic levels of analysis. Nat Genet 2022;54:548-59.
9. Waldman ID, Poore HE, Luningham JM et al. Testing structural models of psychopathology at the genomic level. World Psychiatry 2020;19:350-9.
10. 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.
11. Grotzinger AD, Werme J, Peyrot WJ et al. The landscape of shared and divergent genetic influences across 14 psychiatric disorders. medRxiv 2025;2025.01.14.25320574.
12. Kendler KS, Ohlsson H, Amstadter AB et al. The typology of common psychiatric disorders as depicted by genetic maps: a study based on Swedish population-based registers. World Psychiatry 2026;25:278-86.
13. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J et al. The structure of the genetic risks for eighteen diverse psychiatric and substance use disorders assessed from Swedish population-based registries. JAMA Psychiatry 2026; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2026.1047.
14. Steiger JH. Factor indeterminacy in the 1930's and the 1970's: some interesting parallels. Psychometrika 1979;44:157-67.
15. Borsboom D, Deserno MK, Rhemtulla M et al. Network analysis of multivariate data in psychological science. Nat Rev Methods Primers 2021;1:58.
16. Robinaugh DJ, Hoekstra RH, Toner ER et al. The network approach to psychopathology: a review of the literature 2008-2018 and an agenda for future research. Psychol Med 2020;50:353-66.
17. Thorp JG, Gerring ZF, Reay WR et al. Genomic network analysis characterizes genetic architecture and identifies trait-specific biology. medRxiv 2024;2024.12.03.24318432.
18. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso. Biostatistics 2008;9:432-41.
19. Bringmann LF, Elmer T, Epskamp S et al. What do centrality measures measure in psychological networks? J Abnorm Psychol 2019;128:892-903.
20. Opsahl T, Agneessens F, Skvoretz J. Node centrality in weighted networks: generalizing degree and shortest paths. Soc Netw 2010;32:245-51.
21. Werner M, de Ron J, Fried E et al. Iterated community detection in psychological networks. Psychol Methods 2025; doi:10.1037/met0000744.
22. Epskamp S. Psychonetrics: structural equation modeling and confirmatory network analysis. https://psychonetrics.org.
23. Dybdahl Krebs M, Georgii Hellberg K-L, Lundberg M et al. Genetic liability estimated from large-scale family data improves genetic prediction, risk score profiling, and gene mapping for major depression. Am J Hum Genet 2024;111:2494-509.
24. Dybdahl Krebs M, Appadurai V, Georgii Hellberg K-L et al. The relationship between genotype-and phenotype-based estimates of genetic liability to psychiatric disorders, in practice and in theory. Am J Hum Genet 2026;113:184-201.
25. van Borkulo C, van Bork R, Boschloo L et al. Comparing network structures on three aspects. Psychol Methods 2023;28:1273-85.
26. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing (Version 4.3.1). Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2023.
27. Blonigen DM, Hicks BM, Krueger RF et al. Psychopathic personality traits: heritability and genetic overlap with internalizing and externalizing psychopathology. Psychol Med 2005;35:637-48.
28. Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG et al. Family transmission and heritability of externalizing disorders: a twin-family study. Arch Gen Psychiatry 2004;61:922-8.
29. Kendler KS, Myers J. The boundaries of the internalizing and externalizing genetic spectra in men and women. Psychol Med 2014;44:647-55.
30. Munafo MR, Davey-Smith G. Robust research needs many lines of evidence. Nature 2018;553:399-401.
31. Kendler KS, Gardner CO, Gatz M et al. The sources of co-morbidity between major depression and generalized anxiety disorder in a Swedish national twin sample. Psychol Med 2006;37:453-62.
32. Hettema JM, Prescott CA, Myers JM et al. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. Arch Gen Psychiatry 2005;62:182-9.
33. Hettema JM, Neale MC, Myers J et al. A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. Am J Psychiatry 2006;163:857-64.
34. Wonderlich S, Mitchell JE. The role of personality in the onset of eating disorders and treatment implications. Psychiatr Clin North Am 2001;24:249-58.
35. Stackpole R, Greene D, Bills E et al. The association between eating disorders and perfectionism in adults: a systematic review and meta-analysis. Eating Behav 2023;50:101769.
36. Reichborn-Kjennerud T, Ystrom E, Neale MC et al. Structure of genetic and environmental risk factors for symptoms of DSM-IV borderline personality disorder. JAMA Psychiatry 2013;70:1206-14.
37. Carpenter RW, Tomko RL, Trull TJ et al. Gene-environment studies and borderline personality disorder: a review. Curr Psychiatry Rep 2013;15:336-43.
38. Edwards AC, Ohlsson H, Moscicki E et al. On the genetic and environmental relationship between suicide attempt and death by suicide. Am J Psychiatry 2021;178:1060-9.
39. Li QS, Shabalin AA, DiBlasi E et al. Genome-wide association study meta-analysis of suicide death and suicidal behavior. Mol Psychiatry 2023;28:891-900.
40. Colbert SM, Monson ET, Andreassen OA et al. Defining suicidality phenotypes for genetic studies: perspectives of the Psychiatric Genomics Consortium Suicide Working Group. Mol Psychiatry 2025;30:6144-54.
41. Belsky DW, Moffitt TE, Corcoran DL et al. The genetics of success: how single-nucleotide polymorphisms associated with educational attainment relate to life-course development. Psychol Sci 2016;27:957-72.
42. Kendler KS, Lönn SL, Salvatore J et al. The origin of spousal resemblance for alcohol use disorder. JAMA Psychiatry 2018;75:280-6.
43. Kendler KS, Ji J, Edwards AC et al. An extended Swedish national adoption study of alcohol use disorder. JAMA Psychiatry 2015;72:211-8.
44. Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. Am J Psychiatry 1999;156:34-40.
45. Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA et al. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. Am J Med Genet 1996;67:473-7.
46. Lichtenstein P, Bjork C, Hultman CM et al. Recurrence risks for schizophrenia in a Swedish national cohort. Psychol Med 2006;36:1417-25.
47. Sellgren C, Landen M, Lichtenstein P et al. Validity of bipolar disorder hospital discharge diagnoses: file review and multiple register linkage in Sweden. Acta Psychiatr Scand 2011;124:447-53.
48. Ekholm B, Ekholm A, Adolfsson R et al. Evaluation of diagnostic procedures in Swedish patients with schizophrenia and related psychoses. Nord J Psychiatry 2005;59:457-64.
49. Kendler KS, Ohlsson H, Lichtenstein P et al. The genetic epidemiology of treated major depression in Sweden. Am J Psychiatry 2018;175:1137-44.
50. Sundquist J, Ohlsson H, Sundquist K et al. Common adult psychiatric disorders in Swedish primary care (where most mental health patients are treated). BMC Psychiatry 2017;17:235.
51. Sundquist J, Ohlsson H, Sundquist K et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk for drug use disorder: a population-based follow-up and co-relative study. Psychol Med 2015;45:977-83.

52. Mårild K, Størdal K, Bulik CM et al. Celiac disease and anorexia nervosa: a nationwide study. Pediatrics 2017;139:e20164367.
53. Yao S, Kuja-Halkola R, Thornton LM et al. Familial liability for eating disorders and suicide attempts: evidence from a population registry in Sweden. JAMA Psychiatry 2016;73:284-91.
54. Mellemkjaer L, Papadopoulos FC, Pukkala E et al. Cancer incidence among patients with anorexia nervosa from Sweden, Denmark and Finland. PLoS One 2015;10:e0128018.
55. Kendler KS, Ohlsson H, Bacanu S et al. Differences in genetic risk score profiles for drug use disorder, major depression, and ADHD as a function of sex, age at onset, recurrence, mode of ascertainment, and treatment. Psychol Med 2023;53:3448-60.
56. Kendler KS, Abrahamsson L, Sundquist J et al. The familial aggregation and co-aggregation of drug use disorder and alcohol use disorder in siblings of affected individuals born 1950-1990: a birth cohort exposed to rising rates of drug use disorder. Psychol Med 2025;55:e72.
57. Yeo IK, Johnson RA. A new family of power transformations to improve normality or symmetry. Biometrika 2000;87:954-9.

DOI:10.1002/wps.70094

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Desigualdades en salud mental en poblaciones LGBTQIA+: una revisión general de revisiones sistemáticas y metaanálisis

Vincenzo Oliva[1-4], Joaquim Radua[1-4], Michele De Prisco[1-4], Matteo Cerioli[1-3,5], Marta Bort[1-3], Chiara Possidente[1-3,6], Lorenzo Bracco[1-3,7], Gerard Anmella[1-4], Gonzalo Salazar de Pablo[8-10], Giovanna Fico[1-3], Eduard Vieta[1-4]

[1]Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; [2]Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, España; [3]Unidad de Trastornos Bipolares y Depresivos, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España; [4]Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; [5]Department of Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", University of Milan, Milan, Italy; [6]Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; [7]Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy; [8]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [9]Child and Adolescent Mental Health Services, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; [10]Departamento de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario "G. Marañón", Madrid, España

Las poblaciones lesbianas, gais, bisexuales, transgénero, en proceso de autodescubrimiento, intersexuales y asexuales (LGBTQIA+) se enfrentan a desafíos sociales, políticos, psicológicos y de atención médica únicos que contribuyen a marcadas disparidades en salud mental. Sin embargo, la solidez y credibilidad de la evidencia sobre trastornos mentales, sintomatología relacionada con estos trastornos, conductas suicidas o autolesivas y acceso a la atención de salud mental no se han evaluado sistemáticamente en estas poblaciones. Realizamos una revisión general de revisiones sistemáticas con metaanálisis (RSMA) de estudios observacionales que investigan resultados de salud mental en poblaciones LGBTQIA+. Se realizaron búsquedas en PubMed, Scopus y PsycINFO desde sus inicios hasta el 23 de abril de 2025, sin restricciones de idioma. Las RSMA elegibles compararon poblaciones LGBTQIA+ con poblaciones heterosexuales cisgénero (objetivo principal) o con subgrupos dentro de las poblaciones LGBTQIA+ (objetivo secundario). Los resultados se clasificaron como trastornos mentales diagnosticados, sintomatología relacionada con el trastorno, conductas suicidas o autolesivas y acceso a la atención de salud mental. La credibilidad de cada asociación se evaluó según criterios estandarizados, clasificando la evidencia como convincente (clase I), altamente sugestiva (clase II), sugestiva (clase III), débil (clase IV) o no significativa. Se incluyeron 22 RSMA que abarcaron 398 estudios individuales y 162 asociaciones metaanalíticas únicas. De estas, 8 asociaciones alcanzaron evidencia convincente (clase I). En comparación con las poblaciones heterosexuales cisgénero, las poblaciones LGB presentaron un mayor riesgo de trastornos depresivos (razón de riesgo, RR=2,05; IC 95%: 1,69-2,48) y conductas suicidas, incluidos los intentos de suicidio (RR=2,51; IC 95%: 2,14-2,94) y la ideación o intentos suicidas combinados (razón de probabilidades, OR=3,20; IC 95%: 2,65-3,86). Entre los adolescentes, las poblaciones homosexuales mostraron una mayor probabilidad de conductas relacionadas con trastornos de la conducta alimentaria en comparación con sus pares heterosexuales, incluidas dietas (OR=3,10; IC 95%: 2,69-3,58) y purgas (OR=5,40; IC 95%: 4,72-6,17). En las poblaciones LGBTQIA+, las personas bisexuales presentaron mayor probabilidad de síntomas de ansiedad (OR=1,73; IC 95%: 1,56-1,92) y autolesiones no suicidas (OR=2,24; IC 95%: 1,91-2,63) en comparación con lesbianas y gais. Además, las poblaciones gais mostraron una alteración de la imagen corporal significativamente menor que las poblaciones lesbianas (diferencia de medias estandarizada, DME=–0,25; IC 95%: –0,32 a –0,19). Considerando la evidencia de clase I y II, la alteración de la imagen corporal mostró un gradiente constante según la orientación sexual, con niveles más altos entre mujeres heterosexuales, seguidas de mujeres lesbianas, hombres gais y hombres heterosexuales. Concluimos que las disparidades en salud mental que afectan a las poblaciones LGBTQIA+ están respaldadas por evidencia altamente creíble, particularmente en lo que respecta a los trastornos depresivos, conducta suicida y síntomas de trastornos de la conducta alimentaria, lo que subraya la necesidad urgente de estrategias de prevención inclusivas, intervenciones específicas y reformas estructurales que aborden el estigma y la discriminación en la atención médica.

Palabras clave: *Poblaciones LGBTQIA+, disparidades en salud mental, trastornos depresivos, conductas suicidas, síntomas de trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la imagen corporal, estigma, estrategias de prevención inclusivas.*

(Oliva V, Radua J, De Prisco M, Cerioli M, Bort M, Possidente C et al. Mental health disparities in LGBTQIA+ populations: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. World Psychiatry 2026;25:454–464)

En más de 60 países del mundo, los actos sexuales consensuados entre personas del mismo sexo y las expresiones de género diversas siguen estando penalizados, y al menos siete países aplican explícitamente la pena de muerte, lo que subraya la persistencia de una grave discriminación contra las poblaciones lesbianas, gais, bisexuales, transgénero, en proceso de autodescubrimiento, intersexuales y asexuales (LGBTQIA+)[1]. Además de estos contextos, en los últimos años numerosos países han introducido leyes que restringen la libertad de expresión, limitan la visibilidad pública y limitan derechos previamente consolidados[2]. Este retroceso se ha producido incluso en contextos que habían logrado avances legales y sociales sustanciales, lo que refleja patrones más amplios de resistencia y reacción adversa contra la diversidad sexual y de género[3].

Este clima sociopolítico configura los entornos en los que las poblaciones LGBTQIA+ viven y buscan atención médica, con claras implicaciones para la salud pública. El estigma estructural –definido como condiciones a nivel social, normas culturales y políticas institucionales que limitan las oportunidades, los recursos y el bienestar[4]– ha surgido como un factor clave de las disparidades en salud mental que afectan a las poblaciones LGBTQIA+[5]. La evidencia vincula consistentemente el estigma estructural con mayores riesgos de depresión, ideación suicida, consumo de sustancias y peor autopercepción de la salud, lo que subraya las consecuencias tangibles para la salud de los marcos legales y sociales discriminatorios[5].

Las disparidades también surgen de la compleja interacción entre la discriminación interpersonal, los factores individuales y del sistema de atención médica, así como de determinantes interrelacionados. Específicamente, la discriminación interpersonal –que incluye la victimización, el acoso y el rechazo familiar– aumenta consistentemente el riesgo de depresión, ansiedad, estrés postraumático e ideación suicida[6,7]. Los factores individuales –como el estigma internalizado, las expectativas de rechazo y la ocultación de la propia identidad– contribuyen aún más al estrés crónico y a una peor salud mental[8,9]. Dentro de los factores del sistema de atención médica, la falta de capacitación del personal sanitario, las actitudes discriminatorias y la ausencia de guías clínicas inclusivas pueden exacerbar las disparidades al limitar el acceso a la prevención y el

tratamiento[10]. Finalmente, la intersección de determinantes –como etnia, estatus migratorio, posición socioeconómica y discapacidad– puede agravar los riesgos relacionados con el estigma, creando vulnerabilidades complejas dentro de las poblaciones LGBTQIA+[11].

A pesar del creciente reconocimiento de estos problemas, la evidencia científica sigue fragmentada. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis (RSMA) previas solo han examinado resultados específicos de salud mental en minorías sexuales y de género específicas. Dos revisiones generales identificaron disparidades sustanciales en salud mental, pero solo se centraron en subpoblaciones restringidas, a saber, adultos transgénero y no binarios[12], y jóvenes pertenecientes a minorías sexuales y de género[13]. Además, estas últimas revisiones no aplicaron marcos formales de clasificación de credibilidad para evaluar sistemáticamente la solidez y fiabilidad de la evidencia en todos los resultados, lo que limita la generalización y la interpretabilidad de sus conclusiones.

Nuestra revisión general tiene como objetivo proporcionar una síntesis integral de los resultados de salud mental de las poblaciones LGBTQIA+ en todo el espectro de identidades de género y sexuales minoritarias y grupos de edad, y clasificar la certeza de la evidencia según criterios establecidos, examinando: a) las diferencias entre las poblaciones LGBTQIA+ y las poblaciones heterosexuales cisgénero; y b) las disparidades dentro de los subgrupos LGBTQIA+.

Al integrar la evidencia disponible y clasificar rigurosamente su credibilidad, esta revisión general busca aclarar qué disparidades en salud mental que afectan a las poblaciones LGBTQIA+ están respaldadas por los datos más sólidos y qué áreas siguen siendo inciertas. Este trabajo tiene como objetivo proporcionar una base de evidencia fiable para guiar a clínicos, investigadores y responsables políticos en la identificación de necesidades prioritarias, la reducción de desigualdades prevenibles y el desarrollo de intervenciones de salud mental más inclusivas y efectivas.

MÉTODOS

Este documento siguió las normas para revisiones generales[14] y las directrices PRIOR (Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews) (Elementos de Informe Preferidos para Resúmenes de Revisiones)[15]. El protocolo se registró en el Open Science Framework (ver información complementaria). Realizamos búsquedas sistemáticas en PubMed, Scopus y PsycINFO desde su inicio hasta el 23 de abril de 2025, sin restricciones de idioma. Las cadenas de búsqueda completas se proporcionan en la información complementaria.

Criterios de inclusión y exclusión

Incluimos RSMA, definidas como revisiones sistemáticas que realizaron una búsqueda explícita, estructurada y reproducible en al menos una base de datos biomédica, con criterios de selección claramente definidos, y que llevaron a cabo una síntesis cuantitativa de los resultados de los estudios mediante técnicas metaanalíticas. Las RSMA elegibles se basaron en estudios observacionales (transversales y longitudinales) que investigaban la salud mental en poblaciones LGBTQIA+ de cualquier grupo de edad.

Las comparaciones fueron de dos tipos: a) aquellas que examinaban las diferencias entre poblaciones LGBTQIA+ y poblaciones heterosexuales cisgénero (objetivo principal); y b) aquellas que examinaban las disparidades entre subgrupos LGBTQIA+ (objetivo secundario), utilizando los grupos de comparación definidos por cada RSMA original en lugar de un grupo de control predefinido. Los resultados elegibles comprendían cuatro categorías: trastornos mentales diagnosticados, sintomatología relacionada con trastornos mentales, conductas suicidas o autolesivas, y acceso a servicios de atención de salud mental. Todos los resultados se consideraron operacionalizados en los estudios originales y sintetizados en las RSMA incluidas, en consonancia con revisiones generales previas[16].

Excluimos las RSMA sin grupo de comparación, las RSMA de intervenciones, las revisiones sistemáticas sin metaanálisis y los metaanálisis no precedidos por una búsqueda sistemática.

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Cuatro autores (MB, LB, MC, CP) revisaron de forma independiente los títulos, resúmenes y textos completos de las RSMA potencialmente elegibles. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión; cuando no se llegó a un consenso, se consultó a dos autores sénior (VO y MDP). Dos autores (VO y MC) extrajeron de forma independiente los datos de cada RSMA elegible; en caso de discrepancias, se consultó a un tercer autor (MDP).

A nivel de RSMA, extrajimos el primer autor, año de publicación, número de estudios incluidos, grupo de edad de los participantes, población LGBTQIA+ examinada, grupo de comparación, resultados de salud mental y periodo de tiempo del resultado (p. ej., actual o de por vida). Cuando las RSMA ofrecían esta información, también extrajimos datos a nivel de estudio individual, incluyendo el primer autor, año, país, diseño, tamaño de la muestra de la población examinada y del grupo de control, y tamaños del efecto con intervalos de confianza del 95% (IC) o las medidas de varianza, tasas de eventos o medias y desviaciones estándar correspondientes, necesarias para calcularlos.

Para los fines de esta revisión general, cada asociación se definió como la combinación de la población LGBTQIA+ examinada, el grupo de comparación, el grupo de edad (es decir, adolescentes, adultos, mixto), el resultado de salud mental y el periodo de tiempo del resultado. Si dos RSMA presentaban datos sobre la misma asociación, aplicamos una regla de decisión jerárquica para evitar duplicidades: priorizamos la inclusión de la RSMA con el mayor número de estudios individuales y, en caso de empate, la más reciente.

Dos autores (VO y MC) evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de cada RSMA incluida utilizando la herramienta AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2) (Herramienta de Medición para Evaluar Revisiones Sistemáticas 2)[17]. Las discrepancias se resolvieron con la intervención de un tercer autor (MDP). La calidad metodológica se clasificó como "alta" si no se encontraron debilidades críticas ni más de una debilidad no crítica, "moderada" si no se encontraron debilidades críticas pero sí más de una debilidad no crítica, "baja" si se encontró una debilidad crítica, y "críticamente baja" si se encontró más de una debilidad crítica[17].

Análisis de datos

Realizamos todos los análisis utilizando el paquete *metaumbrella* de R, que realiza un nuevo metaanálisis de los datos para generar estimaciones y diagnósticos metaanalíticos armonizados[18]. La credibilidad de cada asociación se evaluó según criterios interna-

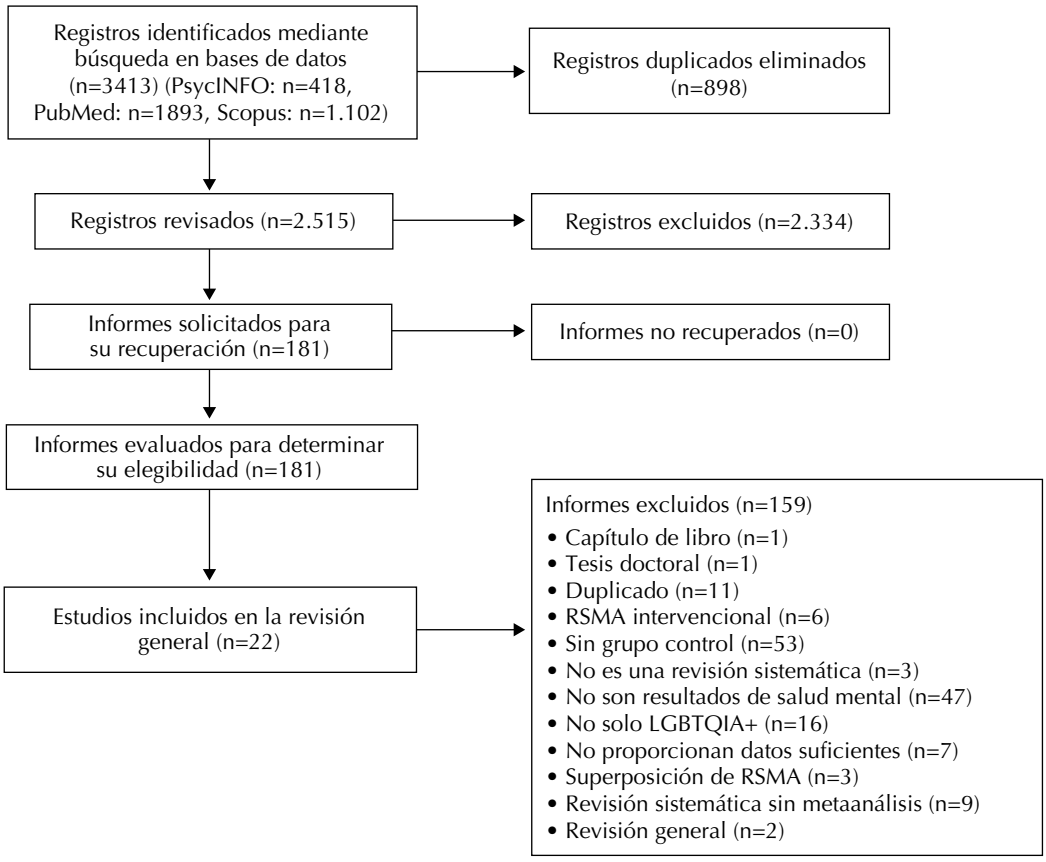

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA. SR, revisión sistemática; MA, metaanálisis; LGBTQIA+, lesbiana, gay, bisexual, transgénero, en proceso de descubrimiento de su identidad de género, intersexual, asexual.

cionales reconocidos[16], clasificando la evidencia como convincente (clase I), altamente sugestiva (clase II), sugestiva (clase III), débil (clase IV) o no significativa. Para las asociaciones significativas, la clase I requería más de 1.000 casos, $p<10^{-6}$, ausencia de evidencia de efectos de estudios pequeños o sesgo de significación excesivo, un intervalo de predicción que no incluyera el valor nulo, que el estudio más grande fuera significativo e $I^2<50\%$. La clase II requería más de 1.000 casos, $p<10^{-6}$ y que el estudio más grande fuera significativo. La clase III requería más de 1000 casos y $p<10^{-3}$. La clase IV requería $p<0,05$.

También realizamos análisis de sensibilidad para los objetivos primarios y secundarios, eliminando el criterio de >1.000 casos para tener en cuenta la subrepresentación de las poblaciones LGBTQIA+ en los estudios primarios y restringiendo los análisis a estudios individuales realizados dentro del mismo continente para explorar la posible heterogeneidad geográfica.

RESULTADOS

Nuestra búsqueda sistemática identificó 3.413 registros. Tras eliminar 898 duplicados, se revisaron 2.515 registros por título y resumen, de los cuales se excluyeron 2.334. Se evaluaron 181 informes completos para determinar su elegibilidad. Veintidós RSMA cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en la revisión general (ver Figura 1 y la información complementaria)[19-40].

Las RSMA incluidas se publicaron entre 2006 y 2024. De ellas, 18 (81,8%) analizaron grupos de edad mixtos (adolescentes y adultos), una (4,6%) se centró exclusivamente en adultos y tres (13,6%) exclusivamente en adolescentes. Veintidós (100%) RSMA compararon poblaciones LGBTQIA+ con poblaciones heterosexuales cisgénero (objetivo principal) y ocho (36,4%) investigaron diferencias entre subgrupos LGBTQIA+ (objetivo secundario). En cuanto a los resultados, nueve (40,9%) RSMA informaron sobre trastornos mentales diagnosticados, 10 (45,5%) sobre sintomatología relacionada con trastornos mentales y 11 (50,0%) sobre conductas suicidas o autolesivas, mientras que ninguna abordó el acceso a los servicios de salud mental.

Las RSMA incluidas comprendieron un total de 398 estudios individuales. De los estudios para los que se disponía de información sobre la distribución geográfica (n=268; 67,3%), 195 (72,8%) se realizaron en Norteamérica, 40 (14,9%) en Europa, 16 (6,0%) en Asia, 13 (4,8%) en Oceanía, dos (0,7%) en África y dos (0,7%) en Sudamérica. En cuanto al diseño del estudio, se disponía de información para 251 estudios (63,1%). De estos, 226 (90,0%) fueron transversales y 25 (10,0%) longitudinales.

Identificamos 162 asociaciones. De estas, 125 (77,2%) surgieron de comparaciones entre poblaciones LGBTQIA+ y poblaciones heterosexuales cisgénero (objetivo principal), y 37 (22,8%) de comparaciones entre diferentes subgrupos dentro de la comunidad LGBTQIA+ (objetivo secundario). En cuanto a los resultados, 50 asociaciones (30,9%) se relacionaron con trastornos mentales diagnosticados, 46 (28,4%) con sintomatología relacionada con trastornos, y 66 (40,7%) con conductas suicidas o autolesivas.

De las 50 asociaciones centradas en trastornos mentales diagnosticados, 17 (34,0%) se referían a trastornos de ansiedad,

Tabla 1 Resumen de las asociaciones con evidencia convincente (clase I) para resultados de salud mental en poblaciones LGBTQIA+.

Población	Comparador	Resultado específico	Estimación (IC 95%)	p	n	N casos	N controles	PI	I^2	SSE/ESB	LS
LGBTQIA+ vs. heterosexual cisgénero, adolescentes											
G	Chicos heterosexuales	Dieta	OR=3,10 (2,69-3,58)	$<10^{-6}$	3	145.578	50.381	Significativo	26%	No/no	Sí
G	Chicos heterosexuales	Purga	OR=5,40 (4,72-6,17)	$<10^{-6}$	5	26.664	186.801	Significativo	0%	No/no	Sí
LGBTQIA+ vs. heterosexual cisgénero, grupos de edad mixtos (adolescentes y adultos)											
LGB	No LGB		RR=2,05 (1,69-2,48)	$<10^{-6}$	4	1.991	21.742	Significativo	0%	No/no	Sí
LGB	No LGB		RR=2,51 (2,14-2,94)	$<10^{-6}$	4	2.329	27.823	Significativo	16%	No/no	Sí
LG	Heterosexual		OR=3,20 (2,65-3,86)	$<10^{-6}$	8	46.314	110.191	Significativo	26%	No/no	Sí
Dentro de poblaciones LGBTQIA+											
B	LG	Síntomas de ansiedad (actuales)	OR=1,73 (1,56-1,92)	$<10^{-6}$	4	3.224	8.319	Significativo	0%	No/no	Sí
G	L	Alteración de la imagen corporal	DME=–0,25 (–0,32 a –0,19)	$<10^{-6}$	16	3.838	2.870	Significativo	23%	No/no	Sí
B	LG	Autolesiones no suicidas (a lo largo de la vida)	OR=2,24 (1,91-2,63)	$<10^{-6}$	9	2.291	1.443	Significativo	29%	No/no	Sí

G, gay; B, bisexual; L, lesbiana; T, transgénero; Q, en proceso de descubrimiento: I, intersexual; A, asexual; OR, razón de probabilidades; RR, razón de riesgo; DME, diferencia de medias estandarizada; PI, intervalo de predicción; SSE, efecto de estudio pequeño; ESB, exceso de sesgo significativo; LS, estudio más grande con efectos significativos.

16 (32,0%) a trastornos depresivos, 10 (20,0%) a trastornos por consumo de sustancias, cinco (10,0%) a trastornos de estrés postraumático (TEPT), una (2,0%) a trastornos psicóticos y una (2,0%) a cualquier trastorno mental. Entre las 46 asociaciones centradas en la sintomatología relacionada con trastornos mentales, 29 (63,0%) se referían a síntomas relacionados con trastornos de la conducta alimentaria, ocho (17,4%) a síntomas depresivos, cuatro (8,7%) a síntomas de ansiedad, tres (6,5%) a síntomas de estrés postraumático, una (2,2%) a rasgos del trastorno del espectro autista y una (2,2%) a experiencias psicóticas.

De las 66 asociaciones relacionadas con conductas suicidas y autolesivas, 27 (40,9%) se referían a intentos de suicidio, 19 (28,9%) a autolesiones, 16 (24,2%) a ideación suicida, tres (4,5%) a ideación suicida o intentos de suicidio, y una (1,5%) a dificultades de salud mental en poblaciones LGBTQIA+ vs. poblaciones heterosexuales cisgénero con experiencias de autolesiones o suicidio.

Cuatro RSMA se calificaron como de calidad "baja"[23,28,30,37], y las demás como de calidad "críticamente baja" según AMSTAR-2 (ver información complementaria).

Se encontró evidencia convincente (clase I) para ocho asociaciones (4,9%) (ver Tabla 1) y evidencia altamente sugestiva (clase II) para 46 asociaciones (28,4%) (ver Tabla 2). La evidencia se clasificó como sugestiva (clase III) para 28 asociaciones (17,3%), débil (clase IV) para 44 (27,2%) y no significativa para 36 (22,2%) (ver información complementaria).

De las ocho asociaciones que alcanzaron evidencia convincente (clase I), cinco (62,5%) surgieron de comparaciones entre poblaciones LGBTQIA+ y poblaciones heterosexuales cisgénero (ver Tabla 1). Entre los adolescentes, las poblaciones homosexuales presentaron una mayor probabilidad de presentar síntomas relacionados con trastornos de la conducta alimentaria, en comparación con las poblaciones heterosexuales, incluyendo tanto dietas restrictivas (razón de probabilidades, OR=3,10; IC 95%: 2,69-3,58) como purgas (OR=5,40; IC 95%: 4,72-6,17). En muestras mixtas de adolescentes y adultos, las poblaciones LGB presentaron un mayor riesgo de sufrir trastornos depresivos en el último año, en comparación con las poblaciones no LGB (razón de riesgo, RR=2,05; IC 95%: 1,69-2,48). Además, las poblaciones LGB presentaron un mayor riesgo de intentos de suicidio en el último año (RR=2,51; IC 95%: 2,14-2,94) y las poblaciones LG presentaron una mayor probabilidad de ideación suicida o intentos de suicidio (OR=3,20; IC 95%: 2,65-3,86) en comparación con las poblaciones heterosexuales cisgénero.

Se observaron tres asociaciones adicionales (37,5%) con evidencia convincente a partir de comparaciones dentro de los subgrupos LGBTQIA+ (ver Tabla 1). En muestras mixtas, las poblaciones bisexuales presentaron una mayor probabilidad de síntomas de ansiedad actuales en comparación con las poblaciones LG (OR=1,73; IC 95%: 1,56-1,92). Las poblaciones gais reportaron menor alteración de la imagen corporal en comparación con las poblaciones lesbianas (diferencia de medias estandarizada, DME=–0,25; IC 95%: –0,32 a –0,19). Finalmente, las poblaciones bisexuales presentaron mayor probabilidad de autolesiones no suicidas a lo largo de su vida en comparación con las poblaciones LG (OR=2,24; IC 95%: 1,91-2,63).

Considerando la evidencia de clase I y II, se observó un gradiente consistente de alteración de la imagen corporal en función de la orientación sexual y los grupos de género. De hecho, además de la menor alteración de la imagen corporal ya mencionada entre la población gay en comparación con la lesbiana, las mujeres

Tabla 2 Resumen de las asociaciones con evidencia altamente sugestiva (clase II) para resultados de salud mental en poblaciones LGBTQIA+.

Población	Comparador	Resultado específico	Estimación (IC 95%)	p	n	N casos	N controles	PI	I^2	SSE/ESB	LS
LGBTQIA+ vs. heterosexual cisgénero, adolescentes											
Minoría sexual	Heterosexual	Síntomas o trastornos depresivos	OR=2,94 (2,27-3,80)	$<10^{-6}$	6	19.348	68.735	Significativo	93%	No/no	Sí
Minoría sexual	Heterosexual	Síntomas depresivos	DME=0,40 (0,33-0,47)	$<10^{-6}$	13	11.050	11.050	Significativo	67%	No/sí	Sí
L	Chicas heterosexuales	Uso de pastillas para adelgazar (actual)	OR=2,59 (1,99-3,36)	$<10^{-6}$	3	150.097	46.356	No significativo	52%	No/no	Sí
Chicas B	Chicas heterosexuales	Purga	OR=2,32 (1,81-2,98)	$<10^{-6}$	5	25.385	7.667	No significativo	82%	No/no	Sí
B	Heterosexual	Intentos de suicidio	OR=4,60 (3,46-6,12)	$<10^{-6}$	9	559.720	1.346.709	Significativo	99%	No/no	Sí
LGB	Heterosexual	Intentos de suicidio	OR=4,39 (2,61-7,38)	$<10^{-6}$	6	119.495	147.116	No significativo	98%	No/no	Sí
Minoría sexual	Heterosexual	Intentos de suicidio	OR=4,31 (3,51-5,28)	$<10^{-6}$	24	738.506	1.747.949	Significativo	98%	No/no	Sí
LG	Heterosexual	Intentos de suicidio	OR=4,14 (3,57-4,79)	$<10^{-6}$	19	353.835	1.945.203	Significativo	88%	No/no	Sí
LGBTQIA+ vs. heterosexual cisgénero, adultos											
LGB	Heterosexual	Experiencias psicóticas	OR=1,99 (1,54-2,57)	$<10^{-6}$	4	29.281	87.540	No significativo	81%	No/no	Sí
LGBTQIA+ vs. heterosexual cisgénero, grupos de edad mixtos (adolescentes y adultos)											
B	Heterosexual	Trastornos de ansiedad	OR=2,84 (1,98-4,07)	$<10^{-6}$	5	12.741	75.552	No significativo	79%	No/no	Sí
LG	Heterosexual	Trastornos de ansiedad	OR=2,19 (1,76-2,72)	$<10^{-6}$	9	108.296	91.127	Significativo	82%	No/no	Sí
Mujeres LB	Mujeres no LB	Trastornos depresivos (último año)	RR=2,1 (1,60-2,76)	$<10^{-6}$	4	1.349	11.826	No significativo	0%	No/no	Sí
LGB	No LGB	Trastornos depresivos (de por vida)	RR=2,03 (1,70-2,42)	$<10^{-6}$	2	1.357	5.648	No significativo	0%	No/no	Sí
B	Heterosexual	Trastornos depresivos	OR=2,69 (2,27-3,20)	$<10^{-6}$	15	75.141	314.994	Significativo	86%	No/no	Sí
LG	Heterosexual	Trastornos depresivos	OR=1,98 (1,77-2,21)	$<10^{-6}$	20	244.698	232.783	Significativo	56%	No/no	Sí
T	Heterosexual/ cisgénero	TEPT	OR=2,52 (2,22-2,87)	$<10^{-6}$	7	24.494	49.608	Significativo	78%	No/no	Sí
LGTBQ	Heterosexual/ cisgénero	TEPT	OR=2,20 (1,86-2,60)	$<10^{-6}$	22	118.527	177.698	Significativo	91%	No/no	Sí
L	Mujeres heterosexuales	Trastorno de la imagen corporal	DME=–0,14 (–0,20 a –0,08)	$<10^{-6}$	22	3.757	44.936	No significativo	42%	No/no	Sí
G	Hombres heterosexuales	Trastorno de la imagen corporal	DME=0,35 (0,22-0,47)	$<10^{-6}$	24	4.305	44.081	No significativo	81%	No/sí	Sí
B	Heterosexual	Síntomas depresivos (actuales)	OR=2,33 (1,80-3,01)	$<10^{-6}$	17	301.513	249.975	No significativo	91%	Sí/No	Sí
No binario	Cisgénero	Síntomas depresivos	DME=0,52 (0,42-0,62)	$<10^{-6}$	8	11.130	11.130	Significativo	92%	No/no	Sí
Minoría sexual, mujeres	Mujeres heterosexuales	Síntomas de TEPT	DME=0,45 (0,31-0,59)	$<10^{-6}$	20	5.535	5.535	No significativo	87%	No/no	Sí
LGBTQ+ con experiencias de autolesiones o suicidio	Heterosexual/ cisgénero con experiencias de autolesiones o suicidio	Dificultades de salud mental	OR=3,30 (2,16-5,04)	$<10^{-6}$	8	21.146	22.491	No significativo	95%	Sí/no	Sí

Tabla 2 (Cont.) Resumen de las asociaciones con evidencia altamente sugestiva (clase II) para resultados de salud mental en poblaciones LGBTQIA+.

Población	Comparador	Resultado específico	Estimación (IC 95%)	p	n	N casos	N controles	PI	I^2	SSE/ESB	LS
B	Heterosexual	No autolesión suicida	OR=5,74 (4,26-7,73)	$<10^{-6}$	8	25.718	108.577	Significativo	95%	No/no	Sí
B	Heterosexual	No autolesión suicida	OR=4,46 (3,19-6,24)	$<10^{-6}$	12	15.675	38.169	Significativo	80%	No/no	Sí
LGBTQI+	No LGBTQI+	No autolesión suicida	OR=4,26 (3,13-5,80)	$<10^{-6}$	20	48.320	188.673	Significativo	96%	No/no	Sí
B	Heterosexual	Intentos de suicidio (año pasado)	OR=4,81 (3,71-6,23)	$<10^{-6}$	13	46.403	189.950	Significativo	94%	No/no	Sí
B	Heterosexual	Intentos de suicidio (a lo largo de la vida)	OR=4,79 (3,77-6,08)	$<10^{-6}$	11	23.812	131.763	Significativo	75%	No/no	Sí
Hombres GB	Hombres no GB	Intentos de suicidio (a lo largo de la vida)	RR=4,21 (2,39-7,40)	$<10^{-6}$	5	1.518	32.756	No significativo	84%	Sí/sí	Sí
LGB	No LGB	Intentos de suicidio (a lo largo de la vida)	RR=2,49 (1,84-3,36)	$<10^{-6}$	4	2.216	35.872	No significativo	61%	No/no	Sí
B	No LGBTQI+	Intentos de suicidio	OR=6,71 (5,33-8,44)	$<10^{-6}$	7	11.393	161.686	Significativo	83%	No/no	Sí
LG	No LGBTQI+	Intentos de suicidio	OR=6,05 (3,50-10,48)	$<10^{-6}$	8	23.126	240.226	No significativo	99%	Sí/no	Sí
LGBTQI+	No LGBTQI+	Intentos de suicidio	OR=4,38 (3,59-5,34)	$<10^{-6}$	35	156.416	795.718	Significativo	99%	Sí/no	Sí
Género diverso	Cisgénero	Intentos de suicidio	OR=4,00 (3,18-5,04)	$<10^{-6}$	34	80.464	3.795.306	Significativo	97%	No/no	Sí
TIQ	No LGBTQI+	Intentos de suicidio	OR=3,46 (2,56-4,69)	$<10^{-6}$	8	31.122	156.106	Significativo	93%	No/no	Sí
B	Heterosexual	Ideación suicida (último año)	OR=3,97 (3,22-4,90)	$<10^{-6}$	15	85.284	253.433	Significativo	89%	No/no	Sí
B	HeterosexuaL	Ideación suicida (a lo largo de la vida)	OR=4,38 (3,10-6,20)	$<10^{-6}$	7	62.405	230.261	Significativo	94%	No/no	Sí
No binario	Cisgénero	Ideación suicida (a lo largo de la vida)	OR=2,13 (1,67-2,72)	$<10^{-6}$	3	1.884	672	No significativo	29%	No/no	Sí
LGB	No LGB	Ideación suicida (a lo largo de la vida)	RR=2,04 (1,57-2,64)	$<10^{-6}$	2	5.688	30.801	No significativo	73%	No/no	Sí
Hombres GB	Hombres no GB	Ideación suicida (a lo largo de la vida)	RR=2,01 (1,56-2,59)	$<10^{-6}$	2	4.613	28.085	No significativo	71%	No/no	Sí
B	No LGBTQI+	Ideación suicida	OR=5,03 (4,13-6,13)	$<10^{-6}$	10	67.656	208.631	Significativo	88%	No/no	Sí
LGBTQI+	No LGBTQI+	Ideación suicida	OR=3,80 (3,13-4,61)	$<10^{-6}$	34	534.548	3.152.180	Significativo	99%	No/no	Sí
TIQ	No LGBTQI+	Ideación suicida	OR=3,48 (2,64-4,58)	$<10^{-6}$	9	329.134	470.227	Significativo	97%	No/no	Sí
LG	No LGBTQI+	Ideación suicida	OR=2,59 (1,95-3,44)	$<10^{-6}$	11	153.148	211.222	No significativo	97%	Sí/sí	Sí
B	Heterosexual	Ideación suicida o intentos de suicidio	OR=5,73 (3,51-9,35)	$<10^{-6}$	5	36.870	99.799	No significativo	91%	No/no	Sí
En poblaciones LGBTQIA+, grupos de edad mixtos (adolescentes y adultos)											
B	LG	Síntomas depresivos (actuales)	OR=1,47 (1,29-1,68)	$<10^{-6}$	20	9.988	12.494	No significativo	49%	No/no	Sí

G, gay; B, bisexual; L, lesbiana; T, transgénero; Q, en proceso de autodescubrimiento; I, intersexual; A, asexual; TEPT, trastorno de estrés postraumático; OR, razón de probabilidades; RR, razón de riesgo; DME, diferencia de medias estandarizada; PI, intervalo de predicción; SSE, efecto de estudio pequeño; ESB, exceso de sesgo significativo; LS, estudio más grande con efectos significativos.

lesbianas reportaron una menor alteración de la imagen corporal en comparación con las mujeres heterosexuales (DME=–0,14; IC 95%: –0,20 a –0,08), y los hombres gais reportaron una mayor alteración de la imagen corporal en comparación con los hombres heterosexuales (DME=0,35; IC 95%: 0,22-0,47) (ver Tabla 2).

Al eliminar el criterio de más de 1.000 casos, 16 asociaciones pasaron de clase IV a clases superiores. Específicamente, seis asociaciones (37,5%) se reclasificaron a clase I, seis (37,5%) a clase II y cuatro (25%) a clase III (ver información complementaria). Entre las asociaciones que alcanzaron evidencia convincente (clase I), tres compararon poblaciones LGBTQIA+ con poblaciones heterosexuales cisgénero en muestras mixtas de adolescentes y adultos. Los hombres GB presentaron un mayor riesgo de trastornos depresivos en el último año en comparación con los hombres no GB (RR=2,41; IC 95%: 1,79-3,22). En cuanto a la conducta suicida y la autolesión, los hombres GB presentaron un mayor riesgo de ideación suicida en el último año en comparación con los hombres no GB (RR=1,64; IC 95%: 1,37-1,97), y las mujeres LB presentaron un mayor riesgo de intentos de suicidio a lo largo de su vida en comparación con las mujeres no LB (RR=1,82; IC 95%: 1,59-2,10). Otras tres asociaciones de clase I implicaron comparaciones entre subgrupos de poblaciones LGBTQIA+, todas relacionadas con la autolesión. Las poblaciones bisexuales presentaron una mayor probabilidad de autolesiones no suicidas en comparación con las poblaciones asexuales (OR=6,01; IC 95%: 3,94-9,16) y con las poblaciones gais (OR=2,96; IC 95%: 2,02-4,35). Las poblaciones LG también presentaron una mayor probabilidad de autolesiones no suicidas en comparación con las poblaciones asexuales (OR=3,72; IC 95%: 2,73-5,08).

Los resultados de los análisis de sensibilidad que restringen la evidencia a estudios individuales realizados dentro del mismo continente se reportan en la información complementaria. Se identificaron seis asociaciones de clase I para Norteamérica. Entre las comparaciones entre poblaciones LGBTQIA+ y heterosexuales, dos asociaciones del análisis principal se mantuvieron como de clase I: entre los adolescentes, las poblaciones homosexuales continuaron mostrando una mayor probabilidad de conductas purgativas en comparación con sus pares heterosexuales (OR=6,09; IC 95%: 4,61-8,05); en muestras mixtas de adolescentes y adultos, las poblaciones LGB continuaron mostrando un mayor riesgo de intentos de suicidio en el último año en comparación con las poblaciones no LGB (RR=2,51; IC 95%: 2,14-2,94). Una asociación adicional alcanzó la clase I bajo esta restricción: en muestras mixtas, las poblaciones bisexuales mostraron mayor probabilidad de intentos de suicidio en comparación con las poblaciones heterosexuales (OR=4,59; IC 95%: 3,90-5,40).

En las comparaciones dentro de la población LGBTQIA+, tres asociaciones se mantuvieron en la clase I en los estudios de Norteamérica: las poblaciones gais reportaron menor perturbación de la imagen corporal en comparación con las poblaciones lesbianas (DME=–0,23; IC 95%: –0,31 a –0,15); y las poblaciones bisexuales mostraron mayor probabilidad tanto de autolesiones no suicidas (OR=2,23; IC 95%: 1,89-2,63) como de ideación suicida (OR=1,89; IC 95%: 1,61-2,22) en comparación con las poblaciones LG.

DISCUSIÓN

Esta revisión general ofrece la síntesis más completa hasta la fecha sobre las disparidades en salud mental que afectan a las poblaciones LGBTQIA+. De un total de 162 asociaciones derivadas de 22 análisis de riesgos proporcionales y 398 estudios individuales, ocho (4,9%) alcanzaron evidencia convincente (clase I) y 46 (28,4%) evidencia altamente sugestiva (clase II). La evidencia más sólida se observó en relación con las disparidades en trastornos depresivos, conductas suicidas y síntomas relacionados con trastornos de la conducta alimentaria, al comparar poblaciones LGBTQIA+ con poblaciones heterosexuales cisgénero. Dentro de las poblaciones LGBTQIA+, las poblaciones bisexuales mostraron una mayor probabilidad de presentar síntomas de ansiedad y depresión, así como autolesiones no suicidas, en comparación con las poblaciones LG, lo que sugiere una mayor carga de problemas de salud mental en este grupo. La alteración de la imagen corporal mostró un gradiente constante según la orientación sexual, con niveles más altos entre mujeres heterosexuales, seguidas de mujeres lesbianas, hombres gais y hombres heterosexuales.

Entre las asociaciones que alcanzaron la mayor credibilidad (clase I), las poblaciones LGB tuvieron aproximadamente el doble de probabilidades de experimentar un trastorno depresivo en comparación con las poblaciones heterosexuales. Tanto la prevalencia como la gravedad de los síntomas depresivos ya eran elevadas entre los adolescentes de minorías sexuales (clase II), lo que indica que esta disparidad surge en las primeras etapas de la vida, en consonancia con la evidencia de revisiones previas[13]. Nuestros hallazgos extienden esta observación a la edad adulta, en línea con los metaanálisis de regresión que informan una asociación positiva entre la edad promedio y la prevalencia de trastornos depresivos en muestras LGBTQ+[41]. Este patrón podría reflejar un riesgo acumulativo a lo largo de la vida[42], ya que las personas LGBTQ+ mayores tienen más probabilidades de haber estado expuestas a entornos sociales y de atención médica menos favorables[43-45], así como a diferencias generacionales en la revelación de la identidad[46].

La evidencia de clase II para poblaciones específicas de minorías sexuales en comparación con sus contrapartes heterosexuales confirmó consistentemente estas disparidades en cuanto a síntomas y trastornos depresivos, lo que indica que se observan en diferentes subgrupos de minorías sexuales, en lugar de limitarse a una sola categoría de orientación. Esta evidencia puede interpretarse a la luz de los modelos de estrés de las minorías, que postulan exposiciones compartidas relacionadas con el estrés vinculadas a la condición de minoría[47-49]. Se han reportado varios factores de riesgo bien establecidos para la depresión, como el rechazo parental, el acoso escolar y la exposición a traumas, la reducción del apoyo social, la inestabilidad de la vivienda y las estrategias de afrontamiento desadaptativas, con mayor frecuencia entre las poblaciones de minorías sexuales[50]. La exposición diferencial a estos determinantes puede contribuir a la elevada carga depresiva observada en los distintos subgrupos.

La evidencia sobre poblaciones no binarias sigue siendo limitada, pero sugerente. En esta revisión general, una asociación –mayor gravedad de los síntomas depresivos entre personas no binarias en comparación con poblaciones cisgénero– alcanzó una credibilidad de clase II, proporcionando la primera señal cuantitativa graduada que vincula las identidades no binarias con la carga depresiva. Esta disparidad puede reflejar el impacto combinado del reconocimiento legal limitado, la menor comprensión social de las identidades no binarias y las barreras dentro de los sistemas de salud que siguen estando en gran medida estructurados en torno a modelos de género binarios[51,52].

El mayor riesgo de ideación suicida e intentos de suicidio en las poblaciones LGB en comparación con poblaciones no LGB alcanzó evidencia convincente (clase I) en muestras de edades mix-

tas, que incluyen tanto adolescentes como adultos. Cabe destacar que más de la mitad de las asociaciones respaldadas por evidencia altamente sugestiva (27 de 46 asociaciones de clase II) se referían a resultados suicidas, lo que convierte a la conducta suicida en el dominio más representado con este nivel de credibilidad. De estas, cuatro aludían a intentos de suicidio en muestras de adolescentes, lo que coincide con evidencia general previa que documenta una mayor conducta suicida entre jóvenes LGBTQIA+[13]. Otras asociaciones se derivaron de poblaciones de edades mixtas, lo que indica que las disparidades en los resultados suicidas son observables en las distintas etapas del desarrollo. De forma consistente en todas las comparaciones, los resultados suicidas fueron más elevados en todos los grupos de minorías sexuales que en las poblaciones heterosexuales cisgénero, lo que sugiere que esta disparidad está muy extendida entre las minorías sexuales, y es similar al patrón observado en los trastornos depresivos.

De hecho, las conductas suicidas suelen coexistir con los trastornos depresivos[53], y varios factores de riesgo psicosociales asociados a la depresión en poblaciones de minorías sexuales –como el rechazo parental, la discriminación, la victimización basada en la identidad y la inestabilidad de la vivienda– también se han relacionado con el riesgo de suicidio, con un efecto acumulativo cuando coexisten múltiples factores estresantes[54,55]. Evidencia cualitativa reciente sugiere además que las conductas suicidas se describen a menudo en el contexto del estigma crónico, la percepción de ser una carga y la desconexión social, lo que ofrece una perspectiva experiencial que complementa los gradientes epidemiológicos observados[56].

Los adolescentes gais mostraron una probabilidad significativamente mayor de presentar síntomas de trastornos de la conducta alimentaria (es decir, dietas y purgas) que sus pares heterosexuales, respaldada por evidencia convincente (clase I). Las asociaciones de clase II ampliaron este patrón, mostrando una mayor probabilidad de síntomas relacionados con la conducta alimentaria (como el uso de pastillas para adelgazar y las purgas) también entre adolescentes lesbianas y bisexuales, en comparación con sus pares heterosexuales. Nuestros resultados proporcionan la primera confirmación cuantitativa gradual de esta disparidad. La evidencia clínica convergente sugiere además que las personas pertenecientes a minorías sexuales y de género pueden presentar una mayor gravedad de los síntomas de los trastornos alimentarios[57]. Entre los adultos, los hombres homosexuales reportaron una alteración de la imagen corporal significativamente mayor que los hombres heterosexuales, mientras que las mujeres heterosexuales mostraron una mayor alteración global de la imagen corporal que las mujeres lesbianas. Además, las mujeres lesbianas mostraron una mayor alteración de la imagen corporal que los hombres homosexuales. Este gradiente (mujeres heterosexuales > mujeres lesbianas > hombres homosexuales > hombres heterosexuales) puede interpretarse a la luz de los modelos socioculturales que enfatizan la objetivación de género y la exposición diferencial a las normas de apariencia, las cuales ejercen fuertes presiones relacionadas con el cuerpo sobre las mujeres y los hombres homosexuales, mientras que las mujeres lesbianas pueden experimentar una protección parcial frente a los ideales de belleza heteronormativos[21].

Más allá de los procesos de objetivación sociocultural, investigaciones previas sugieren que la vulnerabilidad a los trastornos de la conducta alimentaria en poblaciones de minorías sexuales también puede estar influenciada por ideales corporales específicos de la minoría[58], estigma internalizado[59] y la exposición a la discriminación basada en el peso o la apariencia[60,61], factores que pueden interactuar con presiones de género más amplias. No se identificó evidencia metaanalítica graduada para poblaciones no binarias y transgénero en este ámbito, lo que indica una importante brecha en la síntesis cuantitativa. Sin embargo, estudios individuales han reportado tasas marcadamente elevadas de diagnósticos de trastornos de la conducta alimentaria entre personas transgénero[62,63].

En conjunto, los trastornos depresivos, la ideación suicida y los síntomas de trastornos de la conducta alimentaria emergen como las disparidades de salud mental más sólidas y consistentemente documentadas que afectan a las poblaciones LGBTQIA+, con evidencia de alta credibilidad que respalda su presencia en todas las etapas del desarrollo y en los subgrupos de minorías sexuales.

Varios hallazgos de clase II delimitan aún más la carga de salud mental que afecta a las poblaciones LGBTQIA+. Los trastornos de ansiedad fueron más prevalentes entre las poblaciones LGB que entre las heterosexuales, y el riesgo de TEPT fue mayor en todos los grupos LGBTQIA+, particularmente entre las personas transgénero. Las mujeres de minorías sexuales también reportaron una mayor gravedad de los síntomas de TEPT. El aumento de la ansiedad y los resultados de TEPT es consistente con la exposición desproporcionada a traumas, discriminación y factores estresantes crónicos documentada en las poblaciones de minorías sexuales y de género[64-66]. Entre los adultos, las poblaciones LGB mostraron tasas más altas de experiencias psicóticas en comparación con sus pares heterosexuales, extendiendo el patrón de elevados síntomas afectivos y relacionados con el estrés al espectro de la psicosis. En varios estudios, el acoso escolar, la discriminación y el trauma infantil se reportaron como factores que contribuyen significativamente a la asociación entre la condición de minoría sexual y los resultados relacionados con la psicosis, mientras que el consumo de sustancias pareció desempeñar un papel comparativamente menor[67,68].

En las poblaciones LGBTQIA+, la evidencia indica una marcada heterogeneidad en los resultados de salud mental. Las asociaciones de clase I mostraron mayores síntomas de ansiedad y autolesiones no suicidas entre poblaciones bisexuales que entre poblaciones lesbianas o gais, mientras que la evidencia de clase II reveló síntomas depresivos más frecuentes, lo que sugiere una mayor carga afectiva en el primer grupo. Estas disparidades pueden interpretarse a la luz de la evidencia de que las personas bisexuales están expuestas al estigma y la invalidación de su identidad tanto en contextos heterosexuales como de minorías sexuales, además de menores niveles de pertenencia percibida y apoyo social[69]. Esta "doble marginación" puede contribuir a la mayor carga afectiva y de autolesiones observada en este subgrupo[69].

Cabe destacar que esta revisión general resalta importantes lagunas en la evidencia. No se dispuso de una síntesis cuantitativa sobre el acceso a los servicios de salud mental, lo que impidió cualquier evaluación de las disparidades en el acceso o calidad de la atención de salud mental. Sin embargo, se puede considerar al respecto evidencia reciente basada en la población. En una muestra representativa de adultos jóvenes, las personas pertenecientes a minorías sexuales tenían mayor probabilidad que las heterosexuales de haber utilizado servicios de salud mental durante el año anterior, pero también mayor probabilidad de reportar necesidades de atención de salud mental no satisfechas, definidas como la percepción de una necesidad de atención sin recibir tratamiento profesional[70]. Datos complementarios del sistema de salud indican además que las personas LGBTQ, además de un mayor uso de servicios ambulatorios de salud mental, también están representadas de manera desproporcionada en las visitas a urgencias por crisis de salud mental[71]. En conjunto, estos hallazgos sugieren que un mayor contacto

con los servicios no se traduce necesariamente en necesidades de salud mental adecuadamente satisfechas. Por lo tanto, una mayor carga de problemas de salud mental puede coexistir con deficiencias persistentes en la continuidad y adecuación de la atención, lo cual es preocupante dada la asociación establecida entre trastornos mentales no tratados, persistencia de los síntomas, deterioro funcional y riesgo de suicidio[72]. Entre los factores potenciales que contribuyen a estas brechas se incluyen: competencia clínica limitada específica para la comunidad LGBTQ, experiencias negativas previas en la atención médica, preocupaciones sobre el estigma o la discriminación en los entornos de atención médica y limitaciones estructurales de los sistemas que no están completamente equipados para abordar la diversidad sexual y de género[73-76].

Asimismo, la evidencia sobre trastornos psiquiátricos graves sigue siendo escasa. Solo un metaanálisis evaluó la psicosis como un resultado general[37], mientras que no se disponía de datos para diagnósticos específicos como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. La ausencia de evidencia metaanalítica de alta calidad para las afecciones psiquiátricas más graves e incapacitantes resulta llamativa, dada su relevancia para la salud pública y los factores de estrés social bien documentados que afectan a las poblaciones LGBTQIA+.

Esta revisión general presenta varias fortalezas notables. Adopta el alcance más amplio hasta la fecha, abarcando todo el espectro de orientaciones sexuales, identidades de género y grupos de edad dentro de las poblaciones LGBTQIA+. Al organizar sistemáticamente los resultados según las categorías diagnósticas, dimensiones sintomáticas, ideación suicida y acceso a la atención de salud mental, permite un mapeo integral de las disparidades en salud mental. El uso de criterios de credibilidad validados para clasificar la solidez de la evidencia representa un importante avance metodológico y proporciona un marco cuantitativo y transparente para interpretar la robustez de los hallazgos. Es importante destacar que la revisión no solo consolida el conocimiento existente, sino que también identifica lagunas clave en la evidencia, en particular con respecto al acceso a la atención de salud mental y los trastornos psiquiátricos graves. Todos los procedimientos metodológicos siguieron los estándares establecidos para la síntesis de evidencia general, garantizando transparencia y reproducibilidad.

Este estudio también presenta algunas limitaciones. Como en cualquier revisión general, los hallazgos dependen de la cantidad y calidad de los metaanálisis disponibles. En general, la calidad metodológica de las RSMA incluidas, según la evaluación AMSTAR-2, fue baja o críticamente baja, principalmente debido a deficiencias recurrentes en un número limitado de dominios críticos. El problema más frecuente fue la ausencia de una lista de estudios excluidos con los motivos de exclusión, seguida de deficiencias en la estrategia de búsqueda –atribuibles en gran medida a las restricciones lingüísticas en inglés– y una consideración insuficiente del riesgo de sesgo al interpretar los resultados. Las restricciones lingüísticas también pudieron haber contribuido a la concentración geográfica de la evidencia, ya que los análisis de sensibilidad mostraron que la mayoría de los estudios primarios provenían de Norteamérica, lo que limita la generalización de los hallazgos más allá de los contextos occidentales de altos ingresos. En conjunto, estas limitaciones metodológicas y estructurales resaltan la necesidad de que las futuras RSMA prioricen los protocolos prerregistrados, la selección transparente de estudios, los criterios lingüísticos sin restricciones o explícitamente justificados, y la integración explícita del sesgo a nivel de estudio, con el fin de mejorar la fiabilidad y aplicabilidad clínica de la evidencia en este campo. Además, la mayoría de los estudios subyacentes fueron transversales, lo que limita la inferencia causal y la comprensión de las relaciones temporales entre el estrés de las minorías y los resultados de salud mental[77].

Más allá de las implicaciones clínicas, nuestros hallazgos coinciden con los esfuerzos políticos globales dirigidos a reducir las inequidades en salud para las minorías sexuales y de género. La Organización Mundial de la Salud ha articulado recientemente un amplio marco para mejorar la salud de las personas LGBTIQ+, haciendo hincapié en la integración de prácticas inclusivas en todos los sistemas de salud[78]. La Estrategia de Igualdad LGBTIQ+ de la Comisión Europea también exige planes de acción nacionales para abordar la violencia, la discriminación y las desigualdades en salud[79]. Sin embargo, la salud mental sigue estando insuficientemente representada en estas iniciativas. Al identificar qué disparidades cuentan con el respaldo de la evidencia más sólida, nuestra revisión proporciona un fundamento basado en datos para fortalecer estos marcos políticos y priorizar la prevención, detección temprana y atención de salud mental personalizada para las poblaciones LGBTQIA+[80].

AGRADECIMIENTOS

V. Oliva recibe financiación del programa Río Hortega 2024 del Ministerio de Sanidad de España, a través del Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por el Fondo Social Europeo Plus (FSE+). J. Radua recibe financiación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España, integrada en el Plan Nacional de I+D+i, y cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional de la Comisión Europea, el Programa CERCA/Generalitat de Catalunya y la Secretaría de Universidades e Investigación del Departamento de Economía y Conocimiento. M. De Prisco cuenta con el apoyo del Programa de Investigación Traslacional para Trastornos Cerebrales, Institut dInvestigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). G. Anmella recibe apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España, a través del Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por el FSE+; el Instituto de Salud Carlos III; la Fundación de la Familia Milken; la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica; la Sociedad Española de Psiquiatría y Salud Mental; la Fundació Vila Saborit; la Societat Catalana de Psiquiatria i Salut Mental; y el Programa de Investigación Traslacional en Enfermedades Cerebrales, IDIBAPS. E. Vieta cuenta con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España, integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el Instituto de Salud Carlos III - Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional; el Programa CERCA/Generalitat de Catalunya y Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia I Coneixement; la Fundación La Marató-TV3; y el Programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea. J. Radua y M. De Prisco son segundos autores conjuntos de este artículo. Hay disponible información complementaria sobre este estudio en https://lgbt-mentalhealth-umbrellareview.netlify.app.

BIBLIOGRAFÍA

1. ILGA World. Laws on us: a global overview of legal progress and backtracking on sexual orientation, gender identity, gender expression, and sex characteristics. Geneva: ILGA World, 2024.
2. Alibudbud R. LGBTQ+ rights and health: a shifting landscape. Lancet 2025; 405:974-5.

3. Arkin D, Alcindor Y, Lavietes M. Trump signs executive orders proclaiming there are only two biological sexes, halting diversity programs. NBC News, January 22, 2025.
4. Schomerus G, Speerforck S, Angermeyer MC et al. Stigma is on the rise. World Psychiatry 2026;25:2-3.
5. Hatzenbuehler ML, Lattanner MR, McKetta S et al. Structural stigma and LGBTQ+ health: a narrative review of quantitative studies. Lancet Public Health 2024;9:e109-27.
6. Fedewa AL, Ahn S. The effects of bullying and peer victimization on sexual-minority and heterosexual youths: a quantitative meta-analysis of the literature. J GLBT Fam Stud 2011;7:398-418.
7. Commone C, Pistella J, Pellegrini V et al. Nonbinary people in the family context: a systematic review and meta-analysis. Int J Transgender Health 2025;26:282-304.
8. Williams DY, Hall WJ, Dawes HC et al. Relationships between internalized stigma and depression and suicide risk among queer youth in the United States: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry 2023;14:1205581.
9. Ahrenholtz MS, Nicholas J, Sacco A et al. Sexual and gender minority stress in nonsuicidal self-injury engagement: a meta-analytic review. Suicide Life Threat Behav 2025;55:e13161.
10. Abdow VP 3rd, Marable JK, Moore ES. A qualitative study of factors influencing hospital participation in the healthcare equality index. J Healthc Qual 2024;46:177-87.
11. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. The social determinants of mental health and disorder: evidence, prevention and recommendations. World Psychiatry 2024;23:58-90.
12. Hainey KJ, Connolly DJ, Thomson R et al. Mental health outcomes in transgender and nonbinary people: an umbrella review. JAMA Psychiatry 2025;82:1142-51.
13. O'Shea J, Jenkins R, Nicholls D et al. Prevalence, severity and risk factors for mental disorders among sexual and gender minority young people: a systematic review of systematic reviews and meta-analyses. Eur Child Adolesc Psychiatry 2025;34:959-82.
14. Fusar-Poli P, Radua J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. Evid Based Ment Health 2018;21:95-100.
15. Gates M, Gates A, Pieper D et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. BMJ 2022;378:e070849.
16. Radua J, De Prisco M, Oliva V et al. Impact of air pollution and climate change on mental health outcomes: an umbrella review of global evidence. World Psychiatry 2024;23:244-56.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017;358:j4008.
18. Gosling CJ, Solanes A, Fusar-Poli P et al. metaumbrella: the first comprehensive suite to perform data analysis in umbrella reviews with stratification of the evidence. BMJ Ment Health 2023;26:e300534.
19. Cao Z, Cini E, Pellegrini D et al. The association between sexual orientation and eating disorders-related eating behaviours in adolescents: a systematic review and meta-analysis. Eur Eat Disord Rev 2023;31:46-64.
20. Cotaina M, Peraire M, Boscá M et al. Substance use in the transgender population: a meta-analysis. Brain Sci 2022;12:366.
21. Dahlenburg SC, Gleaves DH, Hutchinson AD et al. Body image disturbance and sexual orientation: an updated systematic review and meta-analysis. Body Image 2020;35:126-41.
22. di Giacomo E, Krausz M, Colmegna F et al. Estimating the risk of attempted suicide among sexual minority youths: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2018;172:1145-52.
23. Dunlop BJ, Hartley S, Oladokun O et al. Bisexuality and non-suicidal self-injury (NSSI): a narrative synthesis of associated variables and a meta-analysis of risk. J Affect Disord 2020;276:1159-72.
24. Kallitsounaki A, Williams DM. Autism spectrum disorder and gender dysphoria/incongruence. A systematic literature review and meta-analysis. J Autism Dev Disord 2023;53:3103-17.
25. King M, Semlyen J, Tai SS et al. A systematic review of mental disorder, suicide, and deliberate self harm in lesbian, gay and bisexual people. BMC Psychiatry 2008;8:70.
26. Klinger D, Oehlke SM, Riedl S et al. Mental health of non-binary youth: a systematic review and meta-analysis. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2024;18:126.
27. Lucassen MF, Stasiak K, Samra R et al. Sexual minority youth and depressive symptoms or depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Aust N Z J Psychiatry 2017;51:774-87.
28. Marchi M, Arcolin E, Fiore G et al. Self-harm and suicidality among LGBTIQ people: a systematic review and meta-analysis. Int Rev Psychiatry 2022;34:240-56.
29. Marchi M, Corbellini I, Vaccari E et al. Mental health of transgender people in prison: a systematic review and meta-analysis. Int Rev Psychiatry 2024;36:714-28.
30. Marchi M, Travascio A, Uberti D et al. Post-traumatic stress disorder among LGBTQ people: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Psychiatr Sci 2023;32:e44.
31. Plöderl M, Sauer J, Fartacek R. Suicidality and mental health of homosexual and bisexual men and women – a meta analysis of international probability samples. Verhaltenstherapie & Psychosoziale Praxis 2006;38:537-58.
32. Polidori L, Sarli G, Berardelli I et al. Risk of suicide attempt with gender diversity and neurodiversity. Psychiatry Res 2024;333:115632.
33. Rasmussen SM, Dalgaard MK, Roloff M et al. Eating disorder symptomatology among transgender individuals: a systematic review and meta-analysis. J Eat Disord 2023;11:84.
34. Ross LE, Salway T, Tarasoff LA et al. Prevalence of depression and anxiety among bisexual people compared to gay, lesbian, and heterosexual individuals: a systematic review and meta-analysis. J Sex Res 2018;55:435-56.
35. Salway T, Ross LE, Fehr CP et al. A systematic review and meta-analysis of disparities in the prevalence of suicide ideation and attempt among bisexual populations. Arch Sex Behav 2019;48:89-111.
36. Scheer JR, Helminen EC, Cascalheira CJ et al. Probable PTSD, PTSD symptom severity, and comorbid PTSD and hazardous drinking among sexual minority women compared to heterosexual women: a meta-analysis. Clin Psychol Rev 2023;102:102283.
37. Selten JP, Alrashed H, Oh H et al. Psychosis risk for lesbian, gay, and bisexual individuals: systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2024;54:3581-90.
38. Williams AJ, Jones C, Arcelus J et al. A systematic review and meta-analysis of victimisation and mental health prevalence among LGBTQ+ young people with experiences of self-harm and suicide. PLoS One 2021;16:e0245268.
39. Wittgens C, Fischer MM, Buspavanich P et al. Mental health in people with minority sexual orientations: a meta-analysis of population-based studies. Acta Psychiatr Scand 2022;145:357-72.
40. Xu Y, Ma Y, Rahman Q. Comparing asexual with heterosexual, bisexual, and gay/lesbian individuals in common mental health problems: a multivariate meta-analysis. Clin Psychol Rev 2023;105:102334.
41. Cai H, Chen P, Zhang Q et al. Global prevalence of major depressive disorder in LGBTQ+ samples: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. J Affect Disord 2024;360:249-58.
42. Gao X, Geng T, Jiang M et al. Accelerated biological aging and risk of depression and anxiety: evidence from 424,299 UK Biobank participants. Nat Commun 2023;14:2277.
43. Fredriksen-Goldsen KI. Resilience and disparities among lesbian, gay, bisexual, and transgender older adults. Public Policy Aging Rep 2011;21:3-7.
44. Hatzenbuehler ML, McLaughlin KA, Keyes KM et al. The impact of institutional discrimination on psychiatric disorders in lesbian, gay, and bisexual populations: a prospective study. Am J Public Health 2010;100:452-9.
45. Mallory AB, Pollitt AM, Bishop MD et al. Changes in disclosure stress and depression symptoms in a sample of lesbian, gay, and bisexual youth. Dev Psychol 2021;57:570-83.
46. Jones JM. LGBT identification rises to 5.6% in latest US estimate. Gallup News 2021;24:1-7.
47. Alegria M, Shrout PE, Canino G et al. The effect of minority status and social context on the development of depression and anxiety: a longitudinal study of Puerto Rican descent youth. World Psychiatry 2019;18:298-307.
48. Meyer IH, Northridge ME. The health of sexual minorities: public health perspectives on lesbian, gay, bisexual and transgender populations. Berlin: Springer, 2007.
49. Baams L, Grossman AH, Russell ST. Minority stress and mechanisms of risk for depression and suicidal ideation among lesbian, gay, and bisexual youth. Dev Psychol 2015;51:688-96.
50. Hall WJ. Psychosocial risk and protective factors for depression among lesbian, gay, bisexual, and queer youth: a systematic review. J Homosex 2018;65:263-316.
51. Scheim AI, Restar AJ, Zubizarreta D et al. Legal gender recognition and the health of transgender and gender diverse people: a systematic review and meta-analysis. Soc Sci Med 2025;378:118147.
52. Dowers E, White C, Cook K et al. Trans, gender diverse and non-binary adult experiences of social support: a systematic quantitative literature review. Int J Transgend Health 2020;21:242-57.
53. Oliva V, Roberto N, Andreo-Jover J et al. Anxious and depressive symptoms and health-related quality of life in a cohort of people who recently attempted suicide: a network analysis. J Affect Disord 2024;355:210-9.
54. Green AE, Price MN, Dorison SH. Cumulative minority stress and suicide risk among LGBTQ youth. Am J Community Psychol 2022;69:157-68.

55. Ryan C, Huebner D, Diaz RM et al. Family rejection as a predictor of negative health outcomes in white and Latino lesbian, gay, and bisexual young adults. Pediatrics 2009;123:346-52.
56. Fusar-Poli P, Esposito CM, Estradé A et al. The lived experience of persons who attempt suicide: a bottom-up review co-designed, co-produced and co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry 2026;25:34-49.
57. Mensinger JL, Granche JL, Cox SA et al. Sexual and gender minority individuals report higher rates of abuse and more severe eating disorder symptoms than cisgender heterosexual individuals at admission to eating disorder treatment. Int J Eat Disord 2020;53:541-54.
58. Katz-Wise SL, Scherer EA, Calzo JP et al. Sexual minority stressors, internalizing symptoms, and unhealthy eating behaviors in sexual minority youth. Ann Behav Med 2015;49:839-52.
59. Bayer V, Robert-McComb JJ, Clopton JR et al. Investigating the influence of shame, depression, and distress tolerance on the relationship between internalized homophobia and binge eating in lesbian and bisexual women. Eat Behav 2017;24:39-44.
60. Mason TB, Lewis RJ, Heron KE. Indirect pathways connecting sexual orientation and weight discrimination to disordered eating among young adult lesbians. Psychol Sex Orientat Gend Divers 2017;4:193-204.
61. Doyle DM, Engeln R. Body size moderates the association between gay community identification and body image disturbance. Psychol Sex Orientat Gend Divers 2014;1:279-84.
62. Diemer EW, Grant JD, Munn-Chernoff MA et al. Gender identity, sexual orientation, and eating-related pathology in a national sample of college students. J Adolesc Health 2015;57:144-9.
63. Arikawa AY, Ross J, Wright L et al. Results of an online survey about food insecurity and eating disorder behaviors administered to a volunteer sample of self-described LGBTQ+ young adults aged 18 to 35 years. J Acad Nutr Diet 2021;121:1231-41.
64. Roberts AL, Austin SB, Corliss HL et al. Pervasive trauma exposure among US sexual orientation minority adults and risk of posttraumatic stress disorder. Am J Public Health 2010;100:2433-41.
65. Roberts AL, Rosario M, Corliss HL et al. Elevated risk of posttraumatic stress in sexual minority youths: mediation by childhood abuse and gender nonconformity. Am J Public Health 2012;102:1587-93.
66. Seelman KL, Woodford MR, Nicolazzo Z. Victimization and microaggressions targeting LGBTQ college students: gender identity as a moderator of psychological distress. In: Spencer MS (ed). Microaggressions and social work research, practice and education. London: Routledge, 2020:113-26.
67. Jacob L, Smith L, McDermott D et al. Relationship between sexual orientation and psychotic experiences in the general population in England. Psychol Med 2021;51:138-46.
68. Gevonden M, Selten J, Myin-Germeys I et al. Sexual minority status and psychotic symptoms: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Studies (NEMESIS). Psychol Med 2014;44:421-33.
69. Anderson J, Maugeri J. Correlates of attitudes toward bisexuality: a systematic review and meta-analysis. J Homosex 2024;71:259-92.
70. Roxo L, Pachankis J, Bränström R. Sexual orientation differences in mental health service use and unmet mental health care needs: a cross-sectional population-based study of young adults. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2026;61:225-34.
71. Frank-Dixon K, Maneval ML, Marais H et al. Utilization of emergency and outpatient mental health services by LGBTQ populations. Cureus 2025; 17:e88913.
72. Patton GC, Coffey C, Romaniuk H et al. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. Lancet 2014; 383:1404-11.
73. Cruciani G, Quintigliano M, Mezzalira S et al. Attitudes and knowledge of mental health practitioners towards LGBTQ+ patients: a mixed-method systematic review. Clin Psychol Rev 2024;113:102488.
74. Sileo KM, Baldwin A, Huynh TA et al. Assessing LGBTQ+ stigma among healthcare professionals: an application of the health stigma and discrimination framework in a qualitative, community-based participatory research study. J Health Psychol 2022;27:2181-96.
75. Ho SH, Shamsudin AH, Liow JW et al. Mental healthcare needs and experiences of LGBT+ individuals in Malaysia: utility, enablers, and barriers. Healthcare 2024;12:998.
76. Fusar-Poli P, Estradé A, Rosfort R et al. The lived experience of trans persons: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry 2026;25:359-81.
77. Vieta E, De Prisco M. Cross-sectional studies: is pressing the pause button worth it in research? Eur Neuropsychopharmacol 2024;85:32-3.
78. World Health Organization. Improving LGBTIQ+ health and well-being with consideration for SOGIESC. www.who.int.
79. European Commission. LGBTIQ+ equality strategy 2026-2030. https://commission.europa.eu.
80. Drescher J. Improving the approach to LGBTQ persons in mental health care settings: a clinician's perspective. World Psychiatry 2024;23:213-4.

DOI:10.1002/wps.70095

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Recomendaciones clínicas y de investigación consensuadas para el uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en el contexto de los trastornos de la conducta alimentaria: un estudio Delphi modificado

Aaron Keshen[1], Elena Koning[1], Kelly C. Allison[2], Anastassia Amaro[3], Sara Bartel[4], Pauline Belliveau[5], Lisa Boniferro[6], Simran Brar[7], Sonia Butalia[8], Cynthia M. Bulik[9-11], Ariana M. Chao[12,13], Jennifer Couturier[14], Kimberly Dennis[15,16], Laura Dixon[4], Deena El-Ziftawi[17], Chloe Gao[18], Susan Gamberg[1], Anthony P. Goldstone[19], Riccardo Dalle Grave[20], Anna I. Guerdjikova[21,22], Tanya M. Halliday[23], Margaret Hahn[24-28], Anastasia Harris[1], Hubertus Himmerich[29], William B. Horton[30], Monique Jericho[31], Brooke Langman[17], Amanda Lightbody[32], Diane A. Klein[33], Laurel E.S. Mayer[34], Susan L. McElroy[35], Michael Mindrum[22], Nicholas C. Peiper[36-38], Colby Price[1], Amanda Raffoul[39], Jesse Richards[40], Lauren M. Schaefer[41], Joanna Steinglass[34], Valerie H. Taylor[31], Beverly G. Tchang[42], Nami Trappenberg[1], B. Timothy Walsh[34], Michael A. Weintraub[43], Ashley White[44], Susan Wnuk[27,45]

[1]Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; [2]Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; [3]Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; [4]Nova Scotia Provincial Eating Disorder Service, Nova Scotia Health, Halifax, NS, Canada; [5]McGill University Health Center, Montreal, QC, Canada; [6]Independent Social Work Practitioner, London, ON, Canada; [7]Department of Psychology, McGill University, Montreal, QC, Canada; [8]Division of Endocrinology, Departments of Medicine and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; [9]Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA; [10]Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [11]Department of Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA; [12]Johns Hopkins University School of Nursing, Baltimore, MD, USA; [13]Division of General Internal Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; [14]Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; [15]Department of Psychiatry, University of Illinois Chicago College of Medicine, Chicago, IL, USA; [16]SunCloud Health, Northbrook, IL, USA; [17]Toronto, ON, Canada; [18]Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; [19]PsychoNeuroEndocrinology Research Group, Division of Psychiatry, Department of Brain Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK; [20]Department of Eating and Weight Disorders, Villa Garda Hospital, Garda, Verona, Italy; [21]Lindner Center of Hope, Mason, OH, USA; [22]Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, College of Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA; [23]Department of Health and Kinesiology, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; [24]Schizophrenia Department, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; [25]Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [26]Institute of Medical Sciences, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [27]Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [28]Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; [29]Centre for Research in Eating and Weight Disorders, Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; [30]Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, USA; [31]Department of Psychiatry, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; [32]New Brunswick, Canada; [33]Department of Psychiatry, New York University School of Medicine, New York, NY, USA; [34]Department of Psychiatry, Columbia University Irving Medical Center and New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; [35]Department of Internal Medicine, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; [36]Department of Epidemiology and Population Health, University of Louisville, Louisville, KY, USA; [37]Department of Psychological and Brain Sciences, University of Louisville, Louisville, KY, USA; [38]Cancer Care and Delivery Program, Brown Cancer Center, University of Louisville, Louisville, KY, USA; [39]Department of Nutritional Sciences, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [40]Department of Internal Medicine, School of Community Medicine, University of Oklahoma, Tulsa, OK, USA; [41]Center for Biobehavioral Research, Sanford Research, Fargo, ND, USA; [42]Comprehensive Weight Control Center, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; [43]Department of Endocrinology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA; [44]Community Obesity Medicine Practice, Hamilton, ON, Canada; [45]Bariatric Surgery Program, University Health Network, Toronto, ON, Canada

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar-GLP-1), desarrollados inicialmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y posteriormente extendidos al tratamiento de la obesidad, han demostrado preliminarmente eficacia en la reducción de los episodios de atracones. Sin embargo, los efectos supresores del apetito y de pérdida de peso de los ar-GLP-1 generan preocupación por su posible uso indebido y la posible exacerbación o aparición de trastornos de la conducta alimentaria (TCA). La evidencia sigue siendo limitada e inconsistente, lo que requiere una guía estructurada y basada en la opinión de expertos. Mediante un método Delphi modificado de 3 rondas, un panel multidisciplinario de expertos en diabetes, obesidad y/o TCA, junto con personas con experiencia personal en TCA y/o uso de ar-GLP-1 (N=45), alcanzó un consenso ≥70% sobre las recomendaciones (consenso promedio: 91,7%). Las recomendaciones clínicas incluyen: a) la realización de pruebas de detección de TCA actuales e históricos antes de iniciar el tratamiento con ar-GLP-1, utilizando un instrumento breve validado psicométricamente; b) el seguimiento rutinario de los síntomas de TCA, con una intensidad estratificada según el nivel de riesgo; c) el desarrollo de materiales educativos estandarizados para pacientes y profesionales sanitarios; y d) ofrecer psicoterapia concurrente basada en la evidencia a las personas con TCA a las que se les prescriben ar-GLP-1. Estos medicamentos deben evitarse, en general, en personas con TCA activos, especialmente anorexia nerviosa, anorexia nerviosa atípica y bulimia nerviosa con restricción dietética marcada y/o pérdida de peso significativa. Los clínicos también deben actuar con cautela en pacientes con antecedentes de estos TCA. Las recomendaciones de investigación incluyen: a) estudios epidemiológicos longitudinales para evaluar la incidencia, factores de riesgo y resultados de los TCA en personas que toman ar-GLP-1 en comparación con quienes no los toman; b) estudios y políticas regulatorias para mejorar la seguridad del paciente en la prescripción de ar-GLP-1; y c) ensayos clínicos para investigar la seguridad, eficacia y resultados psicológicos de los ar-GLP-1 en personas con trastorno por atracones. En general, estas recomendaciones basadas en el consenso apoyan la práctica basada en la evidencia y la investigación futura destinada a sopesar los posibles beneficios frente a los riesgos del uso de ar-GLP-1 en poblaciones con TCA.

Palabras clave: *Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar-GLP-1), trastornos de la conducta alimentaria, episodios de atracones, efectos supresores del apetito, seguridad del paciente, recomendaciones basadas en el consenso.*

(Keshen A, Koning E, Allison KC, Amaro A, Bartel S, Belliveau P et al. Consensus-based clinical and research recommendations for use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the context of eating disorders: a modified Delphi study. World Psychiatry 2026;25:465–474)

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar-GLP-1) fueron aprobados inicialmente para la diabetes tipo 2 y posteriormente se extendieron al tratamiento de la obesidad, comenzando con la liraglutida (inyección diaria), aprobada por la Food and

Drug Administration (FDA) de EEUU en 2014 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2015[1]. Actualmente, los ar-GLP-1 cuentan con múltiples indicaciones adicionales, incluida la reducción del riesgo cardiometabólico, el control crónico del peso y otras afecciones relacionadas con la obesidad[2-4]. La tirzepatida, un agonista dual de los receptores del GLP-1 y del polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), fue aprobada por la FDA en 2024 para la obesidad y, posteriormente, para la apnea obstructiva del sueño[5].

Los ar-GLP-1 actúan activando los receptores hormonales de GLP-1 que regulan diversas vías metabólicas[1], produciendo una reducción del apetito, una disminución de la glucosa y la presión arterial, un retraso en el vaciamiento gástrico y una pérdida de peso clínicamente significativa[6]. La impresionante eficacia clínica de algunos de estos agentes, como la semaglutida y la tirzepatida, ha acelerado su adopción clínica y ha suscitado interés en aplicaciones terapéuticas más amplias.

Un área de interés emergente es el papel potencial de los ar-GLP-1 en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), que son trastornos mentales definidos por conductas alimentarias desadaptativas y una preocupación excesiva por el peso corporal[7,8]. Entre los TCA más destacados se encuentran la anorexia nerviosa (AN), la AN atípica, la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por atracón (TA), que difieren en los patrones de restricción, atracones y conductas compensatorias. Todos los TCA conllevan una morbilidad sustancial (p. ej., complicaciones cardiovasculares, desequilibrios electrolíticos, pérdida de densidad ósea, infertilidad) y una alta mortalidad (p. ej., el riesgo relativo de mortalidad por todas las causas en la AN es de 5,52[9]), debido a complicaciones médicas y un elevado riesgo de suicidio[9-11]. La alimentación desordenada se refiere a preocupaciones angustiantes o desadaptativas sobre el peso y la forma corporal, así como a la participación en dos o más conductas poco saludables con una frecuencia o intensidad inferior al umbral diagnóstico de los TCA.

Estudios preliminares sobre los ar-GLP-1 para el tratamiento de la obesidad han reportado una reducción de los episodios de atracones y una disminución de la psicopatología general de los TCA[12-14]. Estos primeros hallazgos sugieren que estos medicamentos podrían actuar sobre vías neuronales relevantes para la patología de los TCA, incluyendo posibles déficits en la señalización del GLP-1, descritos en la BN[15,16], mitigando la resistencia del receptor asociada con la alimentación emocional[17] y ejerciendo efectos más amplios sobre la regulación del apetito y el procesamiento de la recompensa alimentaria[18].

A pesar del potencial terapéutico de los ar-GLP-1, la evidencia disponible sigue siendo limitada, ya que pocos estudios empíricos han examinado sus efectos en personas con TCA[19]. La mayoría de los estudios se han centrado en el TA y consisten en informes de casos, ensayos piloto, o estudios retrospectivos con muestras de pequeño tamaño. Varios estudios de casos, y estudios piloto, incluido un estudio controlado con placebo, reportaron reducciones en el peso corporal, el índice de masa corporal o la circunferencia de la cintura en personas con TA tratadas con liraglutida, semaglutida o dulaglutida[20-24]. La investigación también ha encontrado reducciones en los atracones en personas con TA tratadas con liraglutida[23,24], semaglutida[22,25] y dulaglutida[21,26].

Otros estudios mostraron resultados mixtos. Por ejemplo, el ensayo más rigurosamente controlado hasta la fecha para el TA no demostró una disminución significativamente mayor en la frecuencia de los atracones, a pesar de producir una mayor pérdida de peso en comparación con el placebo[20]. Aún se sabe menos sobre los efectos de los ar-GLP-1 en la BN: solo se ha publicado un caso clínico hasta la fecha, que describe a un paciente que logró una remisión sostenida de los atracones y purgas durante un tratamiento de 5 años con liraglutida[27]. Además, no existen estudios observacionales ni controlados con placebo publicados sobre el TA que utilicen la tirzepatida, agonista dual de los receptores GLP-1/GIP, aunque se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado y controlado con placebo (NCT06847399).

En general, aunque existen indicios del potencial beneficio terapéutico del uso de ar-GLP-1 para los TCA, los estudios existentes en su mayoría no están controlados con placebo, tienen un tamaño muestral insuficiente, son heterogéneos y/o carecen de seguimiento a largo plazo.

Junto al interés creciente por el potencial terapéutico de los ar-GLP-1 en poblaciones con TCA, también existe una creciente preocupación por sus posibles efectos adversos[28]. Dado que los ar-GLP-1 actúan sobre las vías reguladoras del apetito y pueden producir una pérdida de peso sustancial, podrían estar asociados con el desarrollo o la recaída de los TCA, particularmente en personas con antecedentes o un riesgo elevado de alimentación desordenada.

Se han descrito dos casos clínicos de personas con antecedentes de AN que recayeron en una conducta alimentaria desordenada tras el tratamiento con ar-GLP-1 para la obesidad[29,30]. El primer caso involucró a una paciente con antecedentes de AN en quien el tratamiento con tirzepatida se asoció con la reaparición de conductas alimentarias restrictivas y una tasa de pérdida de peso que superó las expectativas[29]. En el segundo caso, el uso indebido de semaglutida precipitó una recaída de AN atípica, con graves complicaciones gastrointestinales[30]. Estos informes resaltan el potencial de recaída en personas con AN previa o concurrente, y la dificultad de detectar síntomas relacionados con TCA en personas que pueden ocultarlos para evitar la interrupción del tratamiento con ar-GLP-1.

Los datos a nivel poblacional también generan preocupación. Un estudio de cohorte retrospectivo halló que las personas con obesidad y antecedentes de diagnósticos previos de salud mental tenían el doble de probabilidades de desarrollar un TCA en los dos años posteriores al inicio del tratamiento con ar-GLP-1, en comparación con aquellas sin dichos antecedentes, observándose la mayor incidencia para la AN[31]. Aunque preliminares, estos hallazgos coinciden con anécdotas clínicas sobre el aumento de casos de TCA relacionados con el uso de ar-GLP-1. Además, los efectos secundarios comunes de los ar-GLP-1, como náuseas, estreñimiento y vómitos, pueden complicar el manejo de los TCA, especialmente en personas vulnerables a conductas purgativas y/o al uso indebido de laxantes.

Actualmente, no existen guías ni recomendaciones claras que ayuden a clínicos e investigadores a abordar el complejo uso de los ar-GLP-1 en el contexto de los TCA. Dada la rápida expansión del uso de los ar-GLP-1 en la población general, es probable que las personas con TCA o con riesgo de padecerlos se encuentren con estos medicamentos en su práctica clínica habitual. Los clínicos merecen orientación sobre cómo sopesar los posibles beneficios frente a los riesgos y cómo monitorizar los efectos adversos. Asimismo, los investigadores necesitan prioridades coordinadas para diseñar estudios que aborden cuestiones clave, como las diferentes respuestas según el diagnóstico de TCA, los resultados a largo plazo y los mecanismos de acción mediante los cuales estos medicamentos pueden mejorar los síntomas de TCA.

Cuando la evidencia empírica es limitada, pero se requieren decisiones clínicas, los enfoques de consenso estructurados, como el método Delphi, proporcionan una forma sistemática de sintetizar la opinión de expertos. El método Delphi, ampliamente utilizado en medicina para desarrollar recomendaciones y prioridades de

investigación, se basa en la retroalimentación iterativa y umbrales de acuerdo predefinidos para lograr un consenso colectivo eficaz[32].

El objetivo de este proyecto fue desarrollar recomendaciones para la atención clínica y la investigación sobre el uso de ar-GLP-1 en el contexto de los TCA. Mediante un método Delphi modificado, buscamos sintetizar las perspectivas de expertos para abordar la necesidad urgente de orientación en este campo en constante evolución, sentar las bases para una práctica basada en la evidencia, e identificar prioridades para futuras investigaciones.

MÉTODOS

Este estudio utilizó un método Delphi adaptado de tres rondas, en el que un panel de expertos participó en reuniones de grupos de trabajo y proporcionó retroalimentación iterativa para alcanzar un consenso sobre recomendaciones clínicas y de investigación. El consenso se definió como un acuerdo del 70% o superior entre los panelistas, de acuerdo con los umbrales comúnmente recomendados en la literatura Delphi[32]. El comité de ética de la investigación de Nova Scotia Health revisó el proyecto y otorgó la exención de una revisión ética completa.

Selección del equipo principal de investigación y del panel de expertos

El panel de expertos seleccionado incluyó a clínicos y/o investigadores con experiencia en diabetes, obesidad y/o TCA, así como a personas con experiencia vivida de TCA y/o uso de ar-GLP-1. Se utilizó un muestreo intencional para seleccionar un equipo central de investigación inicial (N=12), que se amplió al panel completo (N=45) mediante muestreo en cadena o bola de nieve de las redes profesionales de los participantes. Se reclutó a representantes con experiencia vivida a través de las redes sociales. En total, aceptaron participar 16 clínicos e investigadores en diabetes/obesidad/endocrinología, 22 clínicos e investigadores en TCA y siete representantes con experiencia vivida.

Revisión de la evidencia y proceso de consenso

Se llevó a cabo un proceso de consenso estructurado, basado en el método Delphi, para desarrollar recomendaciones clínicas y de investigación sobre el uso de ar-GLP-1 en el contexto de TCA. Antes de la selección del panel, el primer autor (AK) convocó a un equipo central de investigación (N=12) con base en su experiencia y reputación en los campos de la obesidad y los TCA. Este grupo participó en dos sesiones virtuales (enero-febrero de 2025) para identificar y refinar temas preliminares para las recomendaciones clínicas y de investigación, basándose en la literatura reciente sobre los medicamentos ar-GLP-1 y los TCA[28]. El equipo recopiló y organizó los temas emergentes en un marco inicial que consta de los siguientes temas en el contexto del uso de medicamentos ar-GLP-1: a) detección de TCA; b) materiales educativos para pacientes y clínicos; c) monitorización de los síntomas de TCA; d) tratamiento no farmacológico concomitante; e) investigación epidemiológica; f) regulación y seguridad del paciente; y g) ensayos clínicos para TA.

Los miembros del equipo central de investigación recomendaron que otros expertos y personas con experiencia vivida se unieran a un panel más amplio de expertos y personas con experiencia vivida. Este panel participó en una o más de tres reuniones virtuales (junio de 2025) para brindar retroalimentación verbal sobre el borrador del marco. Se tomaron notas detalladas y, posteriormente, se invitó a los participantes a completar una encuesta de retroalimentación anónima y abierta.

Se generaron recomendaciones y sub-recomendaciones a partir de esta retroalimentación y se distribuyeron a todos los panelistas mediante otra encuesta anónima online (agosto de 2025). Los participantes calificaron su acuerdo con cada afirmación utilizando una escala Likert de 4 puntos (totalmente en desacuerdo, en desacuerdo, de acuerdo, totalmente de acuerdo) y pudieron proporcionar comentarios por escrito. El porcentaje de acuerdo y la retroalimentación cualitativa se analizaron para perfeccionar las recomendaciones. El equipo de investigación principal sintetizó estos datos en un borrador avanzado, que se volvió a distribuir a todos los panelistas para su revisión y aprobación final, lo que dio como resultado las recomendaciones consensuadas que se presentan a continuación y en las Tablas 1 y 2.

RESULTADOS

Recomendaciones clínicas (ver Tabla 1)

Detección de TCA antes del tratamiento con ar-GLP-1

Se alcanzó un consenso (94,7%) para la siguiente recomendación: *Antes de iniciar el tratamiento con ar-GLP-1, los clínicos deben evaluar a todos los pacientes para detectar la presencia actual de TCA o antecedentes de TCA.*

Entre quienes no estuvieron de acuerdo con esta recomendación (5,3%), las principales razones fueron la preocupación por la falta de acceso equitativo a las intervenciones de seguimiento para los resultados positivos en las pruebas de detección, y la carga de tiempo que supone la realización de pruebas de detección en entornos no especializados, como la atención primaria.

Las sub-recomendaciones incluyeron lo siguiente:

- *Utilizar una herramienta de detección breve (3-5 preguntas) para evaluar los TCA que cumplen con los criterios diagnósticos completos, los antecedentes de TCA y los factores de riesgo para TCA (p. ej., preocupaciones sobre el peso/figura corporal, conductas restrictivas)* (consenso: 89,5%). Si bien algunos expertos abogaron por medidas validadas más completas, como la Evaluación de Trastornos de la Conducta Alimentaria[33], y otros expresaron su preocupación de que incluso las herramientas breves pudieran resultar poco prácticas en entornos clínicos con mucha actividad, la mayoría apoyó el uso de opciones concisas y validadas, como el Cuestionario de Detección de Trastornos de la Conducta Alimentaria para Atención Primaria (ESP)[34].
- *Se recomienda implementar la detección precoz en entornos clínicos donde se prescriben ar-GLP-1, incluidos los centros de atención primaria* (consenso: 94,7%). Se expresaron inquietudes sobre la viabilidad y la carga de tiempo, sugiriendo que la detección al mismo tiempo que se evalúa la elegibilidad para la medicación sería lo más práctico.
- *Los resultados positivos en la detección deben conllevar la derivación a un especialista en TCA, un mayor seguimiento, educación del paciente y/o modificación del tratamiento, según la gravedad de los síntomas* (consenso: 92,1%). En casos de alto riesgo, los expertos sugirieron retrasar el inicio del tratamiento con ar-GLP-1 hasta una evaluación integral del riesgo de TCA y/o evitar el inicio de ar-GLP-1.

Tabla 1 Recomendaciones clínicas para el uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar-GLP-1) en el contexto de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), con porcentaje de consenso.

Antes de iniciar el tratamiento con ar-GLP-1, los profesionales clínicos deben evaluar a todos los pacientes para detectar un TCA actual o antecedentes de TCA (94,7%).

Utilizar una herramienta de cribado breve (3-5 preguntas) para evaluar los TCA que cumplen los criterios diagnósticos, los antecedentes de TCA y los factores de riesgo de TCA (p. ej., preocupaciones sobre el peso/figura corporal, conductas restrictivas) (89,5%).

El cribado debe implementarse en los entornos clínicos donde se prescriben ar-GLP-1, incluida la atención primaria (94,7%).

Los resultados positivos del cribado deben dar lugar a la derivación a un especialista en TCA, un mayor seguimiento, educación del paciente y/o modificación del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas (92,1%).

En general, se deben evitar los ar-GLP-1 en personas con TCA activos, especialmente anorexia nerviosa (AN), AN atípica y bulimia nerviosa (BN) con marcada restricción alimentaria y/o pérdida de peso significativa. Los clínicos también deben actuar con precaución en pacientes con antecedentes de estos TCA (100%).

Todas las personas que reciben ar-GLP-1 deben ser monitorizadas para detectar signos físicos y psicológicos de TCA durante el tratamiento y después del mismo, en caso de que se suspenda la medicación (84,2%).

La intensidad de la monitorización debe ajustarse según los resultados de la evaluación inicial, considerando los riesgos emergentes, como la pérdida extrema del apetito (97,4%).

Se deben monitorizar variables como la psicopatología del TCA, tasa de pérdida de peso, nutrición, hambre/saciedad, constantes vitales, estado de ánimo y calidad de vida (86,8%).

Si se identifican síntomas de TCA, se debe ofrecer psicoeducación, derivar al paciente a un especialista en TCA o considerar la interrupción del ar-GLP-1, en función del tipo y gravedad de los síntomas (92,1%).

Se deben desarrollar y difundir materiales educativos estandarizados sobre el tratamiento con ar-GLP-1 y los TCA para prescriptores y pacientes (92,1%).

Los materiales deben basarse en literatura revisada por pares, manuales de tratamiento y guías de asociaciones profesionales (92,1%).

Los materiales para profesionales de la salud deben difundirse mediante guías rápidas, seminarios web, integración con la historia clínica electrónica (HCE) y capacitación, como créditos de educación continua (89,2%).

Los materiales para pacientes deben proporcionarse en formatos accesibles, como videos, folletos, apps y foros de apoyo moderados (89,5%).

Se deben utilizar las redes sociales para aumentar la concienciación pública y contrarrestar el marketing abusivo (83,7%).

Proporcionar psicoeducación sobre las mejores prácticas dietéticas para prevenir conductas restrictivas desadaptativas, y sobre los efectos esperados de los ar-GLP-1 que podrían aumentar el riesgo de alimentación desordenada, como la supresión del apetito (86,8%).

Desarrollar estrategias de reducción de daños para la prescripción remota, incluyendo protocolos de detección y monitorización de TCA (91,9%).

Las personas con TCA diagnosticado que toman ar-GLP-1 deben recibir intervenciones psicoterapéuticas concurrentes basadas en la evidencia (81,6%).

Recomendar psicoterapia basada en la evidencia, acorde con las mejores guías prácticas (p. ej., terapia cognitivo-conductual, terapia dialéctica conductual), para quienes presentan criterios diagnósticos completos de TCA (86,8%).

Para pacientes en riesgo o con TCA subclínicos, ofrecer intervenciones como autoayuda guiada, terapia grupal, telemedicina o asesoramiento nutricional, en un enfoque de atención escalonada (81,1%).

Fomentar la selección de intervenciones por parte del paciente para mejorar la participación y el empoderamiento (86,5%).

- *En general, se deben evitar los ar-GLP-1 en personas con TCA activos, especialmente AN, AN atípica y BN con restricción dietética marcada y/o pérdida de peso significativa. Los clínicos también deben proceder con cautela en pacientes con antecedentes de estos TCA* (consenso: 100%). Los expertos enfatizaron que esta recomendación no debe interpretarse como una contraindicación absoluta para todos los TCA, dadas las limitaciones actuales de la evidencia sobre el riesgo diferencial según el diagnóstico y el contexto clínico. Más bien, su objetivo es fomentar la prescripción ante el riesgo con criterio clínico, incluyendo una evaluación individualizada del perfil sintomático, la gravedad de la enfermedad, el estado nutricional y el contexto del tratamiento. Los expertos también destacaron que, aunque las personas con TA generalmente tienen menor riesgo teórico de sufrir daños por los ar-GLP-1 (y en algunos casos pueden tener más probabilidades de beneficiarse), la cautela sigue estando justificada en esta población. En particular, algunas personas con TA también presentan una restricción dietética y/o supresión de peso clínicamente significativas. Finalmente, los expertos señalaron que la obesidad no excluye un diagnóstico de TCA. Las personas con obesidad pueden presentar TCA concomitantes (p. ej., AN atípica, TA o BN) y, en tales casos, podrían no ser candidatas adecuadas para el tratamiento con ar-GLP-1.

Monitorización rutinaria de TCA tras el inicio con ar-GLP-1

Se alcanzó un consenso (84,2%) para la siguiente recomendación: *Todas las personas que reciben ar-GLP-1 deben ser monitorizadas para detectar signos físicos y psicológicos de TCA durante el tratamiento y después del mismo, en caso de interrupción de la medicación.*

Entre quienes no estuvieron de acuerdo con esta recomendación (15,8%), el principal motivo de desacuerdo fue la preocupación por la insuficiente investigación sobre la prevalencia de TCA de nueva aparición tras el inicio del ar-GLP-1 para justificar la monitorización de todas las personas en busca de comportamientos de trastornos de la alimentación. También se expresó preocupación por la mayor carga de trabajo para los prescriptores si todas las personas que toman ar-GLP-1 deben ser monitorizadas.

Tabla 2 Recomendaciones de investigación para el uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (ar-GLP-1) en el contexto de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), con porcentaje de consenso.

La investigación debe analizar la incidencia, factores de riesgo y resultados de los TCA en personas que utilizan ar-GLP-1 en comparación con quienes no los utilizan (100%).
Realizar estudios de cohortes longitudinales, estudios de casos y controles y revisiones de historias clínicas electrónicas (HCE) para evaluar la incidencia de los TCA y los factores de riesgo, como antecedentes psiquiátricos y factores sociodemográficos (100%).
Validar herramientas de cribado breves para detectar alimentación desordenada en usuarios de ar-GLP-1 (97,4%).
Incorporar estudios de neuroimagen y genéticos para explorar los efectos neurobiológicos de ar-GLP-1 en la psicopatología de los TCA (89,5%).
Comparar los resultados de ar-GLP-1 con los de otros medicamentos que influyen en la conducta alimentaria para evaluar el riesgo relativo (92,1%).
Desarrollar estudios y políticas regulatorias para mejorar la seguridad del paciente en la prescripción de ar-GLP-1 (91,9%).
Crear un registro nacional para el seguimiento de las prescripciones de ar-GLP-1 y los resultados de los TCA (73,7%).
Realizar estudios de casos y controles y estudios transversales para evaluar los riesgos de la telemedicina o las prescripciones de preparados con ar-GLP-1 (86,1%).
Analizar las búsquedas en internet y redes sociales para detectar el uso no autorizado de medicamentos y las tendencias de marketing abusivo (94,7%).
Establecer guías para derivar pacientes a especialistas en obesidad o TCA según los resultados de detección y seguimiento (94,6%).
Realizar ensayos clínicos para investigar la seguridad, eficacia y resultados psicológicos de los ar-GLP-1 en personas con trastorno por atracones (TA) (100%).
Incorporar el seguimiento en el diseño de los ensayos para evaluar los resultados específicos de TA, incluyendo la frecuencia de los episodios de atracones, el "ruido alimentario" y la restricción dietética desadaptativa (100%).
Incluir medidas fisiológicas (p. ej., tasa de pérdida de peso, función hepática, ausencia de menstruación) y parámetros de laboratorio para evaluar la seguridad y los eventos adversos (97,4%).
Investigar los mecanismos psicológicos, como la motivación detrás de los atracones, y su relación con los resultados del tratamiento con ar-GLP-1, utilizando herramientas validadas (100%).
Examinar los efectos neurobiológicos (p. ej., neuroimagen, genéticos) y conductuales de los ar-GLP-1 en la psicopatología del TA (94,7%).
Comparar los efectos de ar-GLP-1 con los de otros medicamentos que afectan al TA (p. ej., topiramato, lisdexanfetamina) para evaluar la eficacia relativa y durabilidad tras la interrupción del tratamiento (94,7%).
Investigar la combinación de ar-GLP-1 como complemento de las psicoterapias basadas en la evidencia para el TA (94,7%).

Las sub-recomendaciones incluyeron lo siguiente:

- *Adaptar la intensidad de la monitorización según los resultados de la evaluación inicial, con ajustes para los riesgos emergentes, como la pérdida extrema del apetito* (consenso: 97,4%). Las prácticas de monitorización específicas, incluyendo frecuencia del seguimiento y parámetros evaluados, deben determinarse en función de los resultados de la evaluación inicial de cada individuo, con mayor vigilancia para quienes den positivo en la prueba de detección de TCA o tengan antecedentes de TCA. La monitorización debe ajustarse en respuesta a las preocupaciones que surjan, como una pérdida de peso rápida, más allá de lo esperado para un fármaco en particular (normalmente más de 0,5-1 kg por semana, aunque esto varía según el contexto del paciente[35]), lo que puede indicar el desarrollo de síntomas de TA. Este enfoque individualizado permite una supervisión flexible pero constante, a la vez que facilita la identificación temprana de presentaciones nuevas o recurrentes de TCA.
- *Monitorizar variables como la psicopatología de los TCA, tasa de pérdida de peso, nutrición, hambre/saciedad, signos vitales, estado de ánimo y calidad de vida* (consenso: 86,8%). Las variables clave a monitorizar incluyen la psicopatología de los TCA mediante herramientas breves y validadas, la tasa de pérdida de peso para distinguir entre cambios terapéuticos y potencialmente patológicos, la ingesta nutricional y las señales de hambre/saciedad (teniendo en cuenta los efectos terapéuticos esperados de la medicación, como la reducción adaptativa del apetito), y los signos de estabilidad de la salud física. En atención primaria, puede ser necesario simplificar esta lista para mejorar la viabilidad, centrándose en los indicadores clave antes de derivar a los pacientes a especialistas.
- *Si se identifican síntomas de TCA, se debe ofrecer psicoeducación, derivar al paciente a un especialista en TCA o considerar la interrupción del tratamiento con ar-GLP-1, según el tipo y gravedad de los síntomas* (consenso: 92,1%). La decisión de interrumpir el tratamiento con ar-GLP-1 debe sopesarse frente a los posibles beneficios médicos de su uso continuado. Algunos expertos señalaron que las decisiones sobre la interrupción del tratamiento deben ser colaborativas e individualizadas, reconociendo la dificultad de distinguir entre los efectos terapéuticos de la medicación (p. ej., restricción alimentaria adaptativa y pérdida de peso controlada) y los síntomas emergentes de TCA.

Desarrollo de materiales educativos

Se alcanzó un consenso (92,1%) para la siguiente recomendación: *Se deben desarrollar y difundir materiales educativos estandarizados sobre el tratamiento con ar-GLP-1 y los TCA para médicos y pacientes.*

Entre quienes no estuvieron de acuerdo con esta recomendación (7,9%), la principal razón fue la preocupación de que no existiera suficiente investigación para respaldar los materiales educativos en este momento. Una pequeña minoría sugirió que la creación de materiales debería posponerse hasta que se disponga de más datos. También se expresó preocupación por la posible ineficacia de la educación.

Las sub-recomendaciones incluían lo siguiente:

- *Basar los materiales en literatura revisada por pares, manuales de tratamiento y guías de asociaciones profesionales* (con-

senso: 92,1%). Algunos expertos señalaron que estos recursos siguen siendo limitados y requieren actualizaciones constantes a medida que surge nueva evidencia. Se sugirió incluir factores psicosociales que contribuyen a los TCA, como la discriminación por peso, que puede influir en el uso de ar-GLP-1.

- *Difundir los materiales para profesionales sanitarios mediante guías rápidas, seminarios web, integración en la historia clínica electrónica (HCE) y formación, como créditos de formación continua* (consenso: 89,2%). Algunos expertos advirtieron contra la difusión generalizada hasta que exista evidencia más sólida que vincule los ar-GLP-1 con el riesgo de TCA.
- *Proporcionar materiales para pacientes en formatos accesibles como vídeos, folletos, apps y foros de apoyo moderados* (consenso: 89,5%). Algunos expertos reiteraron la preocupación de que la creación de materiales para pacientes podría ser prematura.
- *Utilizar las redes sociales para aumentar la concienciación pública y contrarrestar el marketing abusivo* (consenso: 83,7%). Aunque existía cierta preocupación por la posibilidad de generar una visión excesivamente negativa de los ar-GLP-1, se destacó la importancia de contrarrestar el marketing farmacéutico con perspectivas basadas en la evidencia, respaldada por datos que demuestran la eficacia de las redes sociales para compartir información sobre salud[36].
- *Proporcionar psicoeducación sobre las mejores prácticas dietéticas para prevenir conductas restrictivas desadaptativas y sobre los posibles efectos de los ar-GLP-1 que podrían aumentar el riesgo de alimentación desordenada, como la supresión del apetito* (consenso: 86,8%). Algunos expertos enfatizaron que estas pautas deben individualizarse y someterse a prueba antes de su difusión generalizada.
- *Desarrollar estrategias de reducción de daños para la prescripción remota, incluyendo protocolos de detección y monitorización de TCA* (consenso: 91,9%). Aunque se plantearon dudas sobre su viabilidad en entornos donde no siempre se pueden verificar medidas objetivas como el peso corporal, esta recomendación se consideró especialmente importante para las poblaciones rurales donde la prescripción remota es habitual.

Intervenciones psicoterapéuticas para personas con TCA que reciben ar-GLP-1

Se alcanzó un consenso (81,6%) sobre la siguiente recomendación: *Las personas con diagnóstico de TCA que toman ar-GLP-1 deberían recibir intervenciones psicoterapéuticas concurrentes basadas en la evidencia.*

Quienes no estuvieron de acuerdo con esta recomendación (18,4%) señalaron que debería considerarse una buena práctica, pero no debería constituir una barrera para el acceso a los ar-GLP-1, dados los largos tiempos de espera para las psicoterapias en algunos servicios públicos de TCA y el coste de la terapia privada. Además, las personas tendrían que dar su consentimiento para participar en dichas intervenciones. También se argumentó que la literatura científica disponible hasta la fecha podría no ser suficiente para respaldar la recomendación.

Las sub-recomendaciones incluían lo siguiente:

- *Recomendar psicoterapia basada en la evidencia, en consonancia con las mejores prácticas (p. ej., terapia cognitivo-conductual, terapia dialéctica conductual) para quienes presentan TCA con criterios diagnósticos completos* (consenso: 86,8%). Se deben consultar las guías de la Asociación Americana de Psicología (APA)[37] y del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE)[38] del Reino Unido. Como se mencionó anteriormente, los ar-GLP-1 deben evitarse en general en personas con TCA activos, en particular AN, AN atípica y BN con restricción dietética marcada y/o supresión significativa de peso.
- *Para pacientes en riesgo, o con TCA subclínicos, ofrecer intervenciones como autoayuda guiada, terapia de grupo, telemedicina o asesoramiento nutricional, en un enfoque de atención escalonada* (consenso: 81,1%). Para quienes se consideran en riesgo o con síntomas de TCA subclínicos o leves, se sugirió un modelo de atención escalonada (según las directrices internacionales para TCA), que ofrece intervenciones de menor intensidad[37,38].
- *Fomentar la selección de intervenciones por parte del paciente para mejorar la participación y el empoderamiento* (consenso: 86,5%). Las intervenciones psicoterapéuticas recomendadas deben llevarse a cabo en colaboración con el paciente para fomentar su participación y deben adaptarse de forma flexible según las opciones basadas en la evidencia disponibles y las necesidades individuales.

Recomendaciones de investigación (ver Tabla 2)

Investigación epidemiológica sobre ar-GLP-1 y TCA

Se alcanzó un consenso del 100% para la siguiente recomendación: *La investigación debe estudiar la incidencia, factores de riesgo y resultados de los TCA en personas que utilizan ar-GLP-1 en comparación con quienes no los utilizan.*

Las sub-recomendaciones incluían lo siguiente:

- *Realizar estudios de cohortes longitudinales, estudios de casos y controles, y revisiones de HCE para evaluar la incidencia de TCA y los factores de riesgo, como antecedentes psiquiátricos y factores sociodemográficos* (consenso: 100%). Los comentarios destacaron la sub-notificación en las HCE, la inclusión de la alimentación desordenada y síntomas subclínicos de TCA (es decir, afecciones que no cumplen con los criterios diagnósticos completos), y la seguridad a largo plazo de los jóvenes. Se hizo hincapié en la importancia de las muestras emparejadas y del establecimiento de grupos de comparación en la práctica clínica real.
- *Validar herramientas de cribado breves para detectar alimentación desordenada en usuarios de ar-GLP-1* (consenso: 97,4%). Algunos expertos discreparon con la necesidad de nuevos instrumentos cuando los existentes podrían ser eficaces. Los defensores destacaron la necesidad de adaptar las herramientas a los efectos específicos de los ar-GLP-1, estableciendo paralelismos con herramientas validadas en otros grupos de alto riesgo (p. ej., el desarrollo de la Herramienta de Detección de Alimentación Desordenada en Atletas).
- *Incorporar estudios de neuroimagen y genéticos para explorar los efectos neurobiológicos de los ar-GLP-1 en la psicopatología de los TCA* (consenso: 89,5%). Algunos expertos expresaron su preocupación por el costo, la viabilidad y la limitada utilidad clínica de esta línea de investigación.
- *Comparar los resultados de ar-GLP-1 con los de otros medicamentos que influyen en la conducta alimentaria para evaluar el riesgo relativo* (consenso: 92,1%). Se respaldaron dichas investigaciones comparativas para medir los riesgos relativos, como un ensayo en curso que compara tirzepatida con lisdexanfetamina (NCT06847399). Algunos expertos expresaron su preocupación de que dicha investigación pudiera racionalizar o justificar involuntariamente los posibles daños de estos medicamentos.

Estudios regulatorios para la seguridad del paciente

Se alcanzó un consenso (91,9%) sobre la siguiente recomendación: *Se deben desarrollar estudios y políticas regulatorias para mejorar la seguridad del paciente en la prescripción de ar-GLP-1.*

Entre quienes no estuvieron de acuerdo con esta recomendación (8,1%), las principales razones fueron la preocupación por la insuficiencia de evidencia para justificar nuevas regulaciones en este momento y el riesgo de generar estigma adicional o una monitorización invasiva para las personas que toman ar-GLP-1.

Las sub-recomendaciones incluían lo siguiente:

- *Crear un registro nacional para el seguimiento de las prescripciones de ar-GLP-1 y los resultados de TCA* (consenso: 73,7%). Se propuso un registro nacional para generar datos sistemáticos, aunque se plantearon dudas sobre su viabilidad, privacidad y calidad de los datos.
- *Realizar estudios de casos y controles y transversales para evaluar los riesgos de las prescripciones por telemedicina o de compuestos de ar-GLP-1* (consenso: 86,1%). Se recomendaron estas investigaciones para comprender mejor los riesgos asociados con los "servicios de teleprescripción de bajo umbral", que pueden priorizar el lucro sobre una evaluación adecuada y distribuir productos preparados de dudosa procedencia. Algunos expertos cuestionaron la viabilidad de estos diseños de estudio y la fiabilidad de los datos.
- *Analizar las búsquedas en internet y redes sociales para detectar el uso no autorizado de medicamentos y las tendencias de marketing abusivo* (consenso: 94,7%). Los expertos destacaron el potencial de las herramientas de inteligencia artificial para identificar patrones en las discusiones online sobre ar-GLP-1. Algunos señalaron dificultades en esta línea de investigación debido a la ambigüedad del lenguaje y la intención, los sesgos demográficos y culturales, y la clasificación errónea algorítmica.
- *Establecer pautas para derivar pacientes a especialistas en obesidad o TCA basadas en los resultados de la detección y el seguimiento* (consenso: 94,6%). Se aprobaron las pautas de derivación debido al riesgo de que los ar-GLP-1 desencadenen o empeoren los síntomas de TCA, aunque algunos expertos expresaron su preocupación por la utilidad de dichas pautas dadas las lagunas actuales de evidencia.

Ensayos clínicos del tratamiento con ar-GLP-1 en el TA

Se alcanzó consenso (100%) para la siguiente recomendación: *Se deben realizar ensayos clínicos para investigar la seguridad, eficacia y resultados psicológicos de los ar-GLP-1 en personas con TA.*

Las sub-recomendaciones incluyeron lo siguiente:

- *Incorporar la monitorización en los diseños de los ensayos para evaluar los resultados específicos del TA, incluida la frecuencia de los episodios de atracones, la preocupación excesiva por la comida (o "ruido alimentario"), y la restricción dietética desadaptativa* (consenso: 100%). Además de medir la frecuencia de los atracones, los ensayos clínicos deben incorporar resultados secundarios específicos del TA, como el "ruido alimentario" (es decir, la preocupación constante por las decisiones relacionadas con la comida) y características cognitivas, como la sobrevaloración de la figura y el peso corporal, utilizando cuestionarios validados y adaptados a esta población (p. ej., la Escala de Atracones[39] o el Cuestionario de Evaluación de Trastornos Alimentarios[33]). Algunos expertos sugirieron consideraciones específicas para el diseño del estudio, como estratificar a los individuos según la presencia o ausencia de sobrevaloración de la figura y el peso corporal como un posible factor mediador/moderador.
- *Incluir medidas fisiológicas (p. ej., tasa de pérdida de peso, función hepática, ausencia de menstruación) y parámetros de laboratorio para evaluar la seguridad y los eventos adversos* (consenso: 97,4%). Estas medidas se recomendaron como parte de las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad.
- *Investigar los mecanismos psicológicos, como la motivación detrás de los atracones y su relación con los resultados del tratamiento con ar-GLP-1, utilizando herramientas validadas* (consenso: 100%). Algunos panelistas recomendaron instrumentos como la Escala de Atracones y enfoques fenomenológicos.
- *Examinar los efectos neurobiológicos (p. ej., neuroimagen, genética) y conductuales de los ar-GLP-1 sobre la psicopatología del TA* (consenso: 94,7%). Algunos expertos advirtieron sobre la viabilidad, costo y limitado beneficio traslacional previo de estas líneas de investigación.
- *Comparar los efectos de los ar-GLP-1 con otros medicamentos que afectan el TA (p. ej., topiramato, lisdexanfetamina) para evaluar la eficacia relativa y durabilidad tras la interrupción del tratamiento* (consenso: 94,7%). Algunos expertos sugirieron desarrollar protocolos de potenciación y evaluar la eficacia para los síntomas de TA junto con las comorbilidades metabólicas.
- *Investigar la combinación de ar-GLP-1 como complemento de las psicoterapias basadas en la evidencia para el TA* (consenso: 94,7%). Si bien esto se destacó como una vía prometedora de investigación, algunos expertos instaron a realizar estudios iniciales de monoterapia con ar-GLP-1 y resaltaron las dificultades de acceso a la psicoterapia.

DISCUSIÓN

Este estudio de consenso Delphi reunió a expertos multidisciplinarios para desarrollar una serie de recomendaciones clínicas y de investigación sobre la relación entre el tratamiento con ar-GLP-1 y los TCA (consenso: ≥70% de acuerdo). Dada la creciente expansión del uso de ar-GLP-1 en entornos clínicos y la escasa evidencia empírica sobre los riesgos para las poblaciones con TCA, estas recomendaciones ofrecen un marco para informar a los clínicos sobre las perspectivas de los expertos y guiar a los investigadores para abordar las lagunas de conocimiento identificadas y priorizadas.

Las recomendaciones se centraron en dos cuestiones distintas: a) el riesgo de que los ar-GLP-1 puedan desencadenar nuevos TCA o recaídas en personas que reciben estos medicamentos para la obesidad u otras afecciones metabólicas; y b) su potencial papel terapéutico en el tratamiento de los TCA, en particular TA y BN. Las siguientes secciones amplían este consenso y proponen los siguientes pasos lógicos para avanzar en la investigación y atención clínica de los ar-GLP-1 en poblaciones con TCA.

Implicaciones clínicas

Detección

A pesar de las preocupaciones logísticas relacionadas con la accesibilidad a las intervenciones de seguimiento y la carga para los profesionales sanitarios, el grupo de consenso apoyó firmemente la implementación de la detección de un TCA actual o previo antes

de iniciar el tratamiento con ar-GLP-1. En general, el consenso sugirió el uso de un instrumento de detección breve en todos los entornos donde se prescriban ar-GLP-1.

Se han realizado varias revisiones sistemáticas sobre herramientas de detección de TCA[40-43], y entre los posibles candidatos se incluyen el Cuestionario de Detección de Trastornos Alimentarios para Atención Primaria (ESP)[34], el Cuestionario de Trastornos Alimentarios en la Obesidad (EDO)[44], el Cuestionario SCOFF (Sick, Control, One Stone, Fat, and Food)[45], el Cuestionario de Trastornos de la Conducta Alimentaria-15 (TCA-15)[46] y la Evaluación Breve de Trastornos de la Conducta Alimentaria (SEED)[47]. Sin embargo, se necesitan estudios de validación para determinar la utilidad de estos instrumentos en el contexto de los ar-GLP-1 y las poblaciones con TCA, y/o para desarrollar nuevos instrumentos específicos para este contexto.

Para mejorar aún más la precisión de la detección de TCA, los expertos recomendaron operacionalizar los criterios de riesgo de TCA, ya que actualmente no existe una clasificación categórica establecida para el nivel de riesgo de TCA ni un curso de acción clínica recomendado para cada nivel de riesgo. Un enfoque de estratificación del riesgo podría categorizar a los individuos según la presencia y gravedad de los problemas de TCA, orientando las acciones desde el seguimiento y la educación rutinarios en casos de bajo riesgo, hasta la derivación a un especialista y un seguimiento más estrecho para el riesgo moderado; y un posible retraso en el inicio del tratamiento con ar-GLP-1 y una evaluación urgente en situaciones de alto riesgo. Este marco requiere mayor desarrollo y validación antes de su uso clínico rutinario.

Monitorización

Una pequeña minoría de expertos criticó la recomendación de implementar la monitorización del riesgo de TCA tras el inicio del tratamiento con ar-GLP-1, debido a la carga percibida, que podría ser desproporcionada si se considera la falta de evidencia empírica sobre el tema. La literatura actual sobre el riesgo de TCA mediado por ar-GLP-1 se basa principalmente en informes de casos, aunque se alcanzó un consenso para esta recomendación debido al claro riesgo teórico para las poblaciones con TCA[28-30,48].

De forma similar al cribado, se sugiere explorar la estratificación por riesgo, en la que la intensidad de la monitorización se ajuste en función de factores clínicos (p. ej., riesgo basal de TCA, psicopatología emergente, tasa de pérdida de peso, tipo de TCA) y del contexto clínico (p. ej., monitorización básica en atención primaria vs. monitorización más exhaustiva en clínicas especializadas). Se necesita más trabajo futuro para operacionalizar los criterios de riesgo de TCA (p. ej., restricción dietética desadaptativa y pérdida de peso), validar herramientas para identificar el riesgo de TCA y desarrollar protocolos de tratamiento para cada resultado de monitorización.

Materiales educativos

La preocupación por la falta de evidencia suficiente sobre el riesgo relacionado con los ar-GLP-1) y los TCA se extendió al desarrollo de materiales educativos para los prescriptores y las personas que toman estos medicamentos. Sin embargo, el consenso sugiere que se deben difundir materiales educativos estandarizados para contrarrestar la omnipresente comercialización farmacéutica y la proliferación de desinformación en las redes sociales, en medio del creciente uso fuera de indicación[49-51].

La evidencia sobre la efectividad de los materiales educativos en la atención sanitaria sigue siendo mixta, y se necesitan esfuerzos para desarrollar recursos eficaces que promuevan una atención integral, la formación en salud y la reducción de riesgos para los usuarios de ar-GLP-1[52-55]. Varias recomendaciones recientes sobre estrategias nutricionales para el tratamiento con ar-GLP-1 ofrecen valiosas perspectivas para el desarrollo de guías dietéticas y materiales educativos relacionados en contextos de TCA (p. ej., monitorización nutricional y apoyo para mitigar la desnutrición/deshidratación[56-59]).

Psicoterapia

Los expertos recomendaron psicoterapias basadas en la evidencia, como la terapia cognitivo-conductual, según las guías clínicas establecidas[60,61], para personas con diagnóstico de TCA que reciben ar-GLP-1, con la excepción clave de que los ar-GLP-1 deben evitarse generalmente en personas con AN, AN atípica y BN con restricción alimentaria marcada y/o supresión significativa de peso.

Sin embargo, algunos expertos señalaron limitaciones relacionadas con el acceso a la psicoterapia en el contexto del tratamiento con ar-GLP-1. Según las guías internacionales, un modelo de atención escalonada puede ofrecer opciones accesibles para tratar los TCA leves a moderados (p. ej., autoayuda, psicoterapia grupal, psicoterapias breves o focalizadas)[62,63], lo que aborda algunas barreras de acceso señaladas por expertos en desacuerdo[64,65].

Además, existe evidencia que sugiere que la selección de tratamientos centrada en el paciente puede mejorar los resultados terapéuticos. La investigación en diversas categorías diagnósticas sugiere que, cuando los individuos seleccionan su propio tratamiento entre opciones basadas en la evidencia, se reduce el abandono del tratamiento, se fortalece la alianza terapéutica y mejoran algunos resultados a nivel sintomático[66,67]. Sin embargo, los estudios sobre este tema en poblaciones con TCA son limitados hasta la fecha y presentan resultados contradictorios[68,69].

Líneas de investigación

Investigación epidemiológica sobre ar-GLP-1 y TCA

Para mejorar la atención clínica y subsanar las deficiencias en las recomendaciones clínicas, los expertos recomendaron varias áreas de investigación. En primer lugar, se necesitan estudios epidemiológicos sobre la relación entre el tratamiento con ar-GLP-1 y los TCA para esclarecer la incidencia, factores de riesgo y resultados, incluidos los síntomas subclínicos y los factores poblacionales. Además, se requieren estudios de desarrollo y validación psicométrica para la detección y el seguimiento de los síntomas y diagnósticos de los TCA en el contexto del tratamiento con ar-GLP-1.

Regulación de medicamentos

Aunque una minoría de expertos consideró que las investigaciones regulatorias eran prematuras, la mayoría coincidió en que dichos estudios son importantes, particularmente en contextos con riesgos potenciales, como los "servicios de teleprescripción de bajo umbral". Se sugieren registros nacionales para el seguimiento de

resultados, como el Registro Nacional de Datos Cardiovasculares de EEUU, para fundamentar las iniciativas regulatorias y contribuir a análisis predictivos a gran escala[70].

Además, los análisis online del marketing abusivo (p. ej., análisis de redes sociales impulsados por inteligencia artificial) pueden contribuir a la concienciación sobre los riesgos, aunque existen preocupaciones respecto a los sesgos en los datos y las lagunas en la causalidad[71].

Ensayos clínicos sobre TA

La mayor parte de la evidencia empírica sobre el tratamiento con ar-GLP-1 en los TCA proviene de estudios preliminares en el TA, con un ensayo de fase 2 controlado con placebo actualmente en curso que compara tirzepatida con placebo y lisdexanfetamina (NCT06847399). Recomendamos realizar ensayos clínicos con seguimientos a largo plazo y, más allá de la frecuencia de los episodios de atracones, medir resultados psicológicos relevantes para los TCA (p. ej., restricción dietética desadaptativa y estigma internalizado relacionado con el peso)[28,48]. También se sugiere la incorporación de evaluaciones fisiológicas, medidas neurobiológicas y puntuaciones de riesgo genético.

Dado que actualmente existen datos piloto inconsistentes sobre los ar-GLP-1 en los TCA, estos ensayos clínicos podrían ayudar a subsanar las deficiencias empíricas para perfeccionar las guías clínicas.

Limitaciones

Los miembros del panel de consenso Delphi no eran representativos de todos los expertos, y los participantes tuvieron distintos niveles de implicación en las diferentes etapas del desarrollo de las recomendaciones. Aunque el umbral de consenso del 70% se seleccionó con base en metodologías Delphi comúnmente citadas, no existe un umbral estandarizado[72]. Un umbral más alto podría haber fortalecido el consenso al fomentar rondas adicionales de evaluación y discusión.

Además, estas recomendaciones podrían no ser aplicables a todos los escenarios clínicos, debido a la variabilidad individual, la carga de trabajo del profesional y las limitaciones de la práctica clínica. Los profesionales de la salud deben ejercer su criterio clínico. Es importante destacar que las recomendaciones se centran en medicamentos basados en el GLP-1. Se están desarrollando nuevos compuestos para la pérdida de peso que no son GLP-1, y la investigación futura deberá examinar sus mecanismos de acción y su posible papel en la aparición o recaída de los TCA.

Las recomendaciones aquí presentadas podrían cambiar a medida que surja nueva evidencia sobre la relación entre las farmacoterapias para la pérdida de peso y los TCA. Por lo tanto, como enfatizó el panel de consenso, es necesario seguir trabajando para validar y actualizar estas recomendaciones y las correspondientes prácticas clínicas y de investigación.

CONCLUSIÓN

El consenso Delphi actual proporciona una serie de recomendaciones clínicas y de investigación, basadas en la opinión de expertos, para el uso de ar-GLP-1 en contextos de TCA. Las recomendaciones se centran en la detección, monitorización, educación y psicoterapia, así como en la investigación epidemiológica y regulatoria, y el diseño avanzado de ensayos clínicos en TA.

Se espera que estas recomendaciones evolucionen junto con la evidencia emergente, con el objetivo de promover la ponderación de los posibles beneficios frente a los riesgos en el uso de ar-GLP-1 en poblaciones con TCA.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el Instituto Canadiense de Investigación en Salud. Los autores desean expresar su gratitud a todos los demás miembros del panel de consenso, con especial agradecimiento a aquellos con experiencia vivida, quienes contribuyeron significativamente a estas recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Mol Metab 2021;46:101102.
2. US Food and Drug Administration. FDA approves first treatment to reduce risk of serious heart problems specifically in adults with obesity or overweight. www.fda.gov.
3. US Food and Drug Administration. FDA approves treatment for serious liver disease known as 'MASH'. www.fda.gov.
4. Physicians' Academy for Cardiovascular Education. FDA approves new indication for semaglutide in patients with T2D and CKD. https://pace-cme.org.
5. US Food and Drug Administration. FDA approves first medication for obstructive sleep apnea. www.fda.gov.
6. Ard J, Fitch A, Fruh S et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. Adv Ther 2021;38:2821-39.
7. Attia E, Walsh BT. Eating disorders: a review. JAMA 2025;333:1242-52.
8. Hay P. Current approach to eating disorders: a clinical update. Intern Med J 2020;50:24-9.
9. Semchishen SN, Højlund M, Lemaire D et al. All-cause and cause-specific mortality risk in individuals with eating disorders: systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. World Psychiatry 2026;25:125-40.
10. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J et al. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. Arch Gen Psychiatry 2011;68:724-31.
11. Solmi M, Monaco F, Højlund M et al. Outcomes in people with eating disorders: a transdiagnostic and disorder-specific systematic review, meta-analysis and multivariable meta-regression analysis. World Psychiatry 2024;23:124-38.
12. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes Obes Metab 2017;19:1242-51.
13. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA et al. Effects of liraglutide and behavioral weight loss on food cravings, eating behaviors, and eating disorder psychopathology. Obesity 2019;27:2005-10.
14. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S et al. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. Diabetes Obes Metab 2021;23:754-62.
15. Dossat AM, Bodell LP, Williams DL et al. Preliminary examination of glucagon-like peptide-1 levels in women with purging disorder and bulimia nervosa. Int J Eat Disord 2015;48:199-205.
16. Naessén S, Carlström K, Holst JJ et al. Women with bulimia nervosa exhibit attenuated secretion of glucagon-like peptide 1, pancreatic polypeptide, and insulin in response to a meal. Am J Clin Nutr 2011;94:967-72.
17. van Bloemendaal L, Veltman DJ, ten Kulve JS et al. Emotional eating is associated with increased brain responses to food-cues and reduced sensitivity to GLP-1 receptor activation. Obesity 2015;23:2075-82.
18. Choi W, Nho YH, Qiu L et al. Brain activity associated with breakthrough food preoccupation in an individual on tirzepatide. Nat Med 2025;31:4038-43.
19. Himmerich H, Lewis YD, Conti C et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. World J Biol Psychiatry 2023; doi:10.1080/15622975.2023.2179663.
20. Allison KC, Chao AM, Bruzas MB et al. A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. Obes Sci Pract 2022;9:127-36.
21. Da Porto A, Casarsa V, Colussi G et al. Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: a pilot study. Diabetes Metab Syndr 2020;14:289-92.

22. Gong JY, Wentworth JM. Resolution of symptoms of binge eating disorder associated with semaglutide treatment for obesity and type 1 diabetes. Intern Med J 2024;54:1586-7.
23. Laniush F, Urbanovych A. Liraglutide as an effective tool for obesity management in type 1 diabetes – case report. Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis 2023;30:231-4.
24. Robert SA, Rohana AG, Shah SA et al. Improvement in binge eating in non-diabetic obese individuals after 3 months of treatment with liraglutide – a pilot study. Obes Res Clin Pract 2015;9:301-4.
25. Richards J, Bang N, Ratliff EL et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: a retrospective cohort study. Obes Pillars 2023;7:100080.
26. Innocent B, Elmaoued AA, Cowart K et al. Dulaglutide use to improve binge eating behaviors in a person with type 2 diabetes and obesity. Am J Health Syst Pharm 2025;82:886-90.
27. Perez-Cheron M. Remission of bulimia nervosa observed during administration of liraglutide and metformin: a case report. AACE Clin Case Rep 2018;4:199-202.
28. Bartel S, McElroy SL, Levangie D et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in eating disorder populations. Int J Eat Disord 2024;57:286-93.
29. Guerdjikova AI, Dlugosz H, Wolterman R et al. Relapse in anorexia nervosa associated with tirzepatide: a case report. J Clin Psychopharmacol 2025;45:287-8.
30. Guerdjikova AI, Ward A, Ontiveros M et al. Semaglutide misuse in atypical anorexia nervosa – a case report. J Clin Psychopharmacol 2024;44:179-80.
31. Sagarino T, Luciano S. Impact of GLP-1A treatment on eating disorder incidence: a comparative, real world data study in patients with and without pre-existing mental health conditions. Value Health 2024;27:S55-6.
32. Shang Z. Use of Delphi in health sciences research: a narrative review. Medicine 2023;102:e32829.
33. Berg KC, Peterson CB, Frazier P et al. Psychometric evaluation of the Eating Disorder Examination and Eating Disorder Examination-Questionnaire: a systematic review of the literature. Int J Eat Disord 2012;45:428-38.
34. Cotton MA, Ball C, Robinson P. Four simple questions can help screen for eating disorders. J Gen Intern Med 2003;18:53-6.
35. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998.
36. Cawcutt KA, Erdahl LM, Englander MJ et al. Use of a coordinated social media strategy to improve dissemination of research and collect solutions related to workforce gender equity. J Womens Health 2019;28:849-62.
37. Crone C, Fochtmann LJ, Attia E et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. Am J Psychiatry 2023;180:167-71.
38. National Guideline Alliance (UK). Eating disorders: recognition and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017.
39. Duarte C, Pinto-Gouveia J, Ferreira C. Expanding binge eating assessment: validity and screening value of the Binge Eating Scale in women from the general population. Eat Behav 2015;18:41-7.
40. Feltner C, Peat C, Reddy S et al. Screening for eating disorders in adolescents and adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2022;327:1068-82.
41. Schaefer LM, Crosby RD, Machado PPP. A systematic review of instruments for the assessment of eating disorders among adults. Curr Opin Psychiatry 2021;34:543-62.
42. Hatoum AH, Burton AL, Berry SL et al. Psychometric properties of self-report measures of eating disorder cognitions: a systematic review. J Eat Disord 2023;11:233.
43. Kozmér S, Yin R, Evans J et al. Accuracy and suitability of eating disorder screening tools for binge eating disorder and bulimia nervosa in a primary care setting: a systematic review and narrative summary. BJGP Open 2025; doi: 10.3399/BJGPO. 2025. 0149.
44. de Man Lapidoth J, Ghaderi A, Halvarsson-Edlund K et al. Psychometric properties of the Eating Disorders in Obesity questionnaire: validating against the Eating Disorder Examination interview. Eat Weight Disord 2007;12:168-75.
45. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. BMJ 1999;319:1467-8.
46. Tatham M, Turner H, Mountford VA et al. Development, psychometric properties and preliminary clinical validation of a brief, session-by-session measure of eating disorder cognitions and behaviors: the ED-15. Int J Eat Disord 2015;48:1005-15.
47. Bauer S, Winn S, Schmidt U et al. Construction, scoring and validation of the Short Evaluation of Eating Disorders (SEED). Eur Eat Disord Rev 2005; 13:191-200.
48. Kałas M, Stępniewska E, Gniedziejko M et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the context of eating disorders: a promising therapeutic option or a double-edged sword? J Clin Med 2025;14:3122.
49. Bloom BE, Bragg MA, Jay MR et al. How glucagon-like peptide-1 medications are depicted in Instagram posts regarding women's health, nontraditional access, and barriers to access: content analysis. J Med Internet Res 2025;27:e66400.
50. Han SH, Safeek R, Ockerman K et al. Public interest in the off-label use of glucagon-like peptide 1 agonists (ozempic) for cosmetic weight loss: a Google trends analysis. Aesthet Surg J 2023;44:60-7.
51. Oyama R, Okuhara T, Furukawa E et al. Quality assessment of medical institutions' websites regarding prescription drug misuse of glucagon-like peptide-1 receptor agonists by off-label use for weight loss: website evaluation study. JMIR Form Res 2025;9:e68792.
52. Brennan N, Mattick K. A systematic review of educational interventions to change behaviour of prescribers in hospital settings, with a particular emphasis on new prescribers. Br J Clin Pharmacol 2013;75:359-72.
53. Correia JC, Waqas A, Assal JP et al. Effectiveness of therapeutic patient education interventions for chronic diseases: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. Front Med 2023;9:996528.
54. Grudniewicz A, Kealy R, Rodseth RN et al. What is the effectiveness of printed educational materials on primary care physician knowledge, behaviour, and patient outcomes: a systematic review and meta-analyses. Implement Sci 2015;10:164.
55. Giguère A, Zomahoun HTV, Carmichael PH et al. Printed educational materials: effects on professional practice and healthcare outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2020;8:CD004398.
56. Gentinetta S, Sottotetti F, Manuelli M et al. Dietary recommendations for the management of gastrointestinal symptoms in patients treated with GLP-1 receptor agonist. Diabetes Metab Syndr Obes 2024;17:4817-24.
57. Mozaffarian D, Agarwal M, Aggarwal M et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and the Obesity Society. Obesity 2025;33:1475-503.
58. Almandoz JP, Wadden TA, Tewksbury C et al. Nutritional considerations with antiobesity medications. Obesity 2024;32:1613-31.
59. Al-Najim W, Raposo A, BinMowyna MN et al. Unintended consequences of obesity pharmacotherapy: a nutritional approach to ensuring better patient outcomes. Nutrients 2025;17:1934.
60. Wilson GT, Shafran R. Eating disorders guidelines from NICE. Lancet 2005; 365:79-81.
61. Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. Curr Opin Psychiatry 2017;30:423-37.
62. Pehlivan MJ, Miskovic-Wheatley J, Le A et al. Models of care for eating disorders: findings from a rapid review. J Eat Disord 2022;10:1-14.
63. Wilson GT, Vitousek KM, Loeb KL. Stepped care treatment for eating disorders. J Consult Clin Psychol 2000;68:564-72.
64. Johnson C, Radunz M, Linardon J et al. The impact of patient choice on uptake, adherence, and outcomes across depression, anxiety, and eating disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2025;55:e32.
65. Peterson CB, Becker CB, Treasure J et al. The three-legged stool of evidence-based practice in eating disorder treatment: research, clinical, and patient perspectives. BMC Med 2016;14:69.
66. Lindhiem O, Bennett CB, Trentacosta CJ et al. Client preferences affect treatment satisfaction, completion, and clinical outcome: a meta-analysis. Clin Psychol Rev 2014;34:506-17.
67. Windle E, Tee H, Sabitova A et al. Association of patient treatment preference with dropout and clinical outcomes in adult psychosocial mental health interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2020; 77:294-302.
68. Linardon J, Shatte A, Messer M et al. Effects of participant's choice of different digital interventions on outcomes for binge-spectrum eating disorders: a pilot doubly randomized preference trial. Behav Ther 2023;54:303-14.
69. Vandereycken W, Vansteenkiste M. Let eating disorder patients decide: providing choice may reduce early drop-out from inpatient treatment. Eur Eat Disord Rev 2009;17:177-83.
70. Malenka DJ, Bhatt DL, Bradley SM et al. The National Cardiovascular Data Registry Data Quality Program 2020: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2022;79:1704-12.
71. Javaid A, Baviriseaty S, Javaid R et al. Trends in glucagon-like peptide-1 receptor agonist social media posts using artificial intelligence. JACC Adv 2024;3:101182.
72. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. J Clin Epidemiol 2014;67:401-9.

DOI:10.1002/wps.70096

El efecto de la naturaleza en la salud mental

Actualmente existe un gran interés en utilizar las interacciones con la naturaleza como una posible intervención complementaria para diversos trastornos mentales, incluyendo la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático (TEPT), la enfermedad de Alzheimer y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). De hecho, en algunos países, los profesionales de la salud ya prescriben estas interacciones –como paseos por parques, zonas verdes, espacios acuáticos y playas– como intervenciones complementarias para la depresión y la ansiedad[1]. Aunque es demasiado pronto para concluir que las interacciones con la naturaleza puedan utilizarse como una terapia comparable a las intervenciones farmacológicas o psicoterapéuticas clínicamente validadas, la evidencia científica en este ámbito va en aumento.

La forma en que definimos qué representa la exposición a la naturaleza es fundamental para aclarar los beneficios que esta interacción puede aportar[2]. ¿Tiene el mismo efecto estar en un parque que contemplar la naturaleza desde una ventana? ¿Llenar un espacio con plantas artificiales puede tener un impacto similar al de caminar por un sendero? Estas son preguntas que necesitan respuesta. La mayoría de estudios que exploran los efectos de la naturaleza en la salud mental implican que los participantes interactúen con entornos naturales reales, como pasear por parques, arboretos y otros espacios naturales al aire libre.

Investigaciones previas han demostrado que interactuar con entornos naturales puede hacer que las personas se sientan mejor, según se desprende de informes subjetivos. Se ha demostrado que estas interacciones aumentan el afecto positivo, disminuyen el afecto negativo e incrementan la sensación de energía y recuperación[3]. Además del efecto en las emociones subjetivas, también se han reportado cambios en el rendimiento cognitivo objetivo[4] y, lo que es importante, estos efectos cognitivos no fueron impulsados por cambios en el estado de ánimo[4]. En otras palabras, los participantes no necesitaban disfrutar de la interacción con la naturaleza para obtener estos beneficios cognitivos. Otros estudios han demostrado que caminar en un arboreto natural puede mejorar la atención y el rendimiento de la memoria de trabajo[1] y puede inducir a las personas a pensar menos en sí mismas y más en los demás en comparación con caminar en un centro comercial cubierto[5].

¿Por qué la naturaleza podría tener estos efectos en la cognición y el afecto? La teoría de la restauración de la atención (TRA)[1,4] postula que estos efectos psicológicos positivos se producen debido a la capacidad de la naturaleza para mejorar la atención. De acuerdo con TRA, los seres humanos poseen dos tipos principales de atención. Uno es la atención dirigida, también conocida como atención descendente o endógena, que es el tipo de atención que se utiliza en el trabajo y la escuela, donde el individuo elige a qué prestar atención, incluso si no se trata de la estimulación más fascinante o interesante. Se cree que la atención dirigida es finita y puede agotarse; es decir, los individuos solo pueden dirigir su atención durante un tiempo limitado antes de experimentar fatiga mental[1,4]. El segundo tipo es la atención involuntaria, también conocida como atención ascendente o exógena, que es el tipo de atención captada automáticamente por estímulos interesantes del entorno. La hipótesis es que este tipo de atención es menos susceptible a la fatiga o al agotamiento[1,4]. La idea detrás de TRA es que, si las personas pueden interactuar con entornos que no exigen atención dirigida, a la vez que reciben estímulos interesantes que activan su atención involuntaria, podrían restaurar o reponer el valioso recurso de atención dirigida.

Muchos entornos naturales tienden a cumplir con estos criterios de no exigir mucha atención dirigida, a la vez que ofrecen una estimulación interesante que capta suavemente la atención involuntaria. También se cree que la atención dirigida, si bien es importante para el rendimiento laboral o académico, puede considerarse un tipo de energía mental que subyace a muchas funciones psicológicas, como el autocontrol, la conducta orientada a objetivos y las funciones ejecutivas[1]. Por lo tanto, mejorar la capacidad de atención dirigida puede tener muchas consecuencias en una amplia gama de comportamientos[1] y podría aliviar los déficits cognitivos que acompañan a diversos trastornos mentales.

Partiendo de esta teoría, existen investigaciones que demuestran que la interacción con la naturaleza puede mejorar el rendimiento cognitivo y el estado de ánimo en muestras clínicas. Por ejemplo, realizamos un estudio[6] en personas diagnosticadas con depresión clínica mediante la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV. Primero, se evaluó el estado de ánimo de los participantes mediante la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS), y su atención y memoria a corto plazo se evaluaron mediante una prueba de amplitud de dígitos en orden inverso (BDS). Luego, se les pidió que recordaran un pensamiento o recuerdo negativo que les preocupara y que escribieran sobre él. Posteriormente, se les proporcionó un mapa de una ruta de 4,2 km (2,6 millas) en un arboreto natural u otra ruta de 4,2 km (2,6 millas) en un entorno urbano. Ambas rutas duraron aproximadamente 50 minutos. Los participantes llevaban un reloj con sistema de posicionamiento global (GPS) para poder rastrearlos y asegurar su cumplimiento. Además, sus teléfonos móviles se guardaron en el laboratorio para evitar distracciones durante las caminatas. Al regresar, se les administró nuevamente la PANAS y la prueba BDS. Finalmente, regresaron al laboratorio una semana después y repitieron todo el procedimiento, pero caminando en el otro entorno (es decir, si la primera semana fue en la naturaleza, la segunda en el entorno urbano, o viceversa). Se observó una mejora significativa en la tarea BDS después de la caminata en la naturaleza, pero no después de la caminata en el entorno urbano[6]. Estos resultados sugieren que las interacciones breves con la naturaleza podrían ser cognitivamente beneficiosas para quienes padecen depresión clínica.

Utilizando un diseño intra-sujeto similar, un estudio preliminar informó que una caminata de 20 minutos en la naturaleza mejoró significativamente la atención y el rendimiento de la memoria a corto plazo, en función de lo medido por la tarea BDS, en niños con TDAH, en comparación con la caminata en un entorno urbano[7] (aunque la naturaleza compleja de este trastorno del neurodesarrollo requiere claramente la replicación de los resultados). Utilizando un diseño inter-sujetos, los investigadores también han descubierto que el malestar mental y los problemas de atención que acompañan al cáncer de mama y su tratamiento pueden aliviarse mediante la interacción con la naturaleza, como paseos por parques o labores de jardinería, en comparación con otras actividades de ocio (p. ej., hacer crucigramas)[8]. En un estudio transversal, los investigadores también informaron que los niños que viven en barrios con más zonas verdes tienen menor riesgo de desarrollar trastornos

psiquiátricos en la edad adulta, incluso controlando los factores sociodemográficos[9].

Estos estudios sugieren que diferentes interacciones con la naturaleza pueden ser beneficiosas para la salud mental. Además de la evidente necesidad de replicación, este trabajo presenta algunas limitaciones. Una de ellas es que se desconoce si el aumento de la atención y la memoria de trabajo implica realmente una eficacia terapéutica. En otras palabras, no está claro cómo se traducen estos efectos cognitivos en reducciones de los síntomas en la depresión y el TDAH. Una segunda limitación es que la mayoría de los estudios experimentales solo evalúan exposiciones breves y únicas a la naturaleza. Sería importante saber la duración de estos efectos y qué beneficios acumulativos se pueden obtener con la exposición repetida a la naturaleza. Finalmente, para determinar evidencia clara de eficacia clínica, las intervenciones que exponen a los participantes a la naturaleza deben compararse con otros tratamientos de eficacia clínica conocida. Solo entonces se podrían extraer conclusiones sólidas.

Aunque no está validado clínicamente, este conjunto de investigaciones sugiere que la interacción con la naturaleza puede ser una terapia complementaria o auxiliar eficaz para afecciones como la depresión y el TDAH. Los clínicos podrían considerar que los pacientes interactúen con la naturaleza para mejorar el estado de ánimo, la atención y fomentar pensamientos positivos. Curiosamente, algunos estudios también muestran que simplemente observar imágenes de la naturaleza, escuchar sonidos de la naturaleza o ver videos de la naturaleza puede generar beneficios psicológicos[1], aunque estos efectos son menos intensos que los que se obtienen al interactuar con la naturaleza real. En definitiva, se trata de un área de investigación apasionante que merece mayor estudio.

Marc G. Berman
University of Chicago, Chicago, IL, USA

1. Berman MG. Nature and the mind: the science of how nature improves cognitive, physical, and social well-being. New York: Simon Element, 2025.
2. Browning MH, McAnirlin O, Berman MG et al. PsyArXiv 2025;10.31234/osf.io/e9yva_v1.
3. McMahan EA, Estes D. J Posit Psychol 2015;10:507-19.
4. Berman MG, Jonides J, Kaplan S. Psychol Sci 2008;19:1207-12.
5. Schertz KE, Bowman JE, Kotabe HP et al. J Environ Psychol 2023;89:1-11.
6. Berman MG, Kross E, Krpan KM et al. J Affect Disord 2012;140:300-5.
7. Taylor AF, Kuo FE. J Atten Disord 2009;12:402-9.
8. Cimprich B, Ronis DL. Cancer Nurs 2003;26:284-92.
9. Engemann K, Pedersen CB, Arge L et al. Proc Natl Acad Sci USA 2019;116:5188-93.

DOI:10.1002/wps.70097

(Berman MG. The effect of nature on mental health. World Psychiatry 2026;25:475–476)

La nueva ciencia de la sensación y el manejo a largo plazo de los trastornos del estado de ánimo

Hace dos décadas, se revitalizó la ciencia de la sensación por el descubrimiento de una vía neuroanatómica para la interocepción, la representación del estado interno del cuerpo[1]. La interocepción tiene un papel especial en relación con la salud mental, no solo por la regulación constante de la fisiología, sino también como base de los estados emocionales que influyen en nuestro bienestar. La forma en que interpretamos o evaluamos las señales interoceptivas varía. Los hábitos de evaluación interoceptiva adaptativos (HAI) nos orientan a prestar atención y aprender de los eventos evocadores, brindándonos mayores opciones para la respuesta regulatoria[2]. Sin embargo, también son frecuentes los HAI desadaptativos, en los que la incomodidad con las señales interoceptivas conduce a estrategias de evitación y de afrontamiento contraproducentes que pueden exacerbar las condiciones clínicas.

Dada su importancia para la salud mental, el desarrollo de HAI adaptativos ha sido un foco de terapias psicológicas anteriores al descubrimiento neurocientífico de una red cerebral interoceptiva. La meditación de atención plena (mindfulness), en la que se entrena a los participantes para que dirijan su atención a las sensaciones físicas, es uno de los enfoques más utilizados. Un metaanálisis reciente[3] indicó un tamaño del efecto de pequeño a moderado (g=0,31) para la relación entre la meditación mindfulness y los HAI adaptativos autoinformados. Al prestar atención a las señales interoceptivas con una actitud de curiosidad y sin prejuicios, un participante puede reestructurar los HAI para reflejar y responder mejor a eventos emocionalmente evocadores.

En el ámbito clínico, existe un creciente respaldo a la idea de que mejorar los HAI puede ser especialmente útil en el manejo a largo plazo de los trastornos depresivos y de ansiedad. Las intervenciones centradas en la reestructuración de los HAI, como la terapia cognitiva basada en la atención plena (TCAP), cuentan con una sólida base de evidencia para la profilaxis de recaídas depresivas tras la remisión de los síntomas[4]. Los cambios en los HAI podrían explicar la respuesta al tratamiento: en comparación con un grupo de control que recibió el tratamiento habitual, los pacientes que recibieron TCAP mostraron mayores incrementos en los HAI adaptativos, un efecto que medió la reducción de los síntomas depresivos residuales por parte de la TCAP[5].

Dada la naturaleza multifacética de la depresión, ¿por qué el entrenamiento interoceptivo ejerce una función profiláctica tan poderosa? Nuestro trabajo de neuroimagen sugiere un sorprendente mecanismo de acción, que plantea la vulnerabilidad a la depresión como un trastorno de la interocepción. En nuestra investigación con resonancia magnética funcional (RMf), las emociones disfóricas, como la tristeza, se asociaron consistentemente con la inhibición de regiones sensoriales del cerebro[6], permitiendo que las redes de rumiación y autoevaluación negativa funcionaran sin control. Fue evidente la inhibición sensorial en una muestra de pacientes remitidos con depresión en remisión (N=85) que fueron escaneados antes y después de la terapia de prevención de recaídas y se les dio posteriormente seguimiento durante dos años. Los pacientes que mostraron mayor inhibición sensorial también presentaron un riesgo ocho veces mayor de recurrencia del episodio durante el periodo clínico de seguimiento. Estos hallazgos se alinearon con nuestra investigación comunitaria anterior[7], en la que la inhibición sensorial relacionada con la tristeza se asoció con niveles más altos de síntomas depresivos.

Si la inhibición sensorial provocada por la disforia es un biomarcador de la vulnerabilidad a la depresión, ¿cómo podemos generalizar los beneficios de la TCAP y otros programas de entrenamiento interoceptivo para ayudar a los pacientes a considerar la sensación como un recurso para la salud mental? Sugerimos la "exploración sensorial"[8], que puede definirse como "cambiar deliberadamente la atención del pensamiento a la percepción, con receptividad al mundo sensorial", como un marco general.

La exploración sensorial ayuda a las personas a ser receptivas y curiosas ante las experiencias momentáneas, en contraste con la preocupación excesiva por las consecuencias de sus acciones. En nuestro estudio sobre recaídas depresivas, los participantes que respondieron a las terapias de prevención de recaídas que incluían elementos de exploración sensorial aprendieron a dejar de bloquear la sensación cuando el estado de ánimo era bajo, al igual que los participantes de nuestro estudio comunitario que aprendieron meditación de atención plena.

Nuestros datos sugieren que los pacientes deprimidos en recuperación tienen dificultades para reconocer cuándo están atrapados en un patrón de inhibición sensorial relacionada con el estrés. Fomentar este reconocimiento, junto con la comprensión de la importancia de preservar el procesamiento sensorial para la regulación emocional, puede animar a los pacientes a buscar sus propias actividades de exploración sensorial, del mismo modo que valoramos la importancia de integrar el ejercicio físico en la rutina diaria.

La exploración sensorial proporciona un marco transdiagnóstico para comprender el creciente número de intervenciones clínicas que aprovechan la participación sensorial para lograr la reducción de los síntomas[9]. Las técnicas de conexión con la realidad, que animan a los pacientes a prestar atención a cada uno de sus sentidos, parecen eficaces contra la ansiedad, y las intervenciones de estimulación somatosensorial han demostrado ser prometedoras en los trastornos del espectro autista. El tratamiento del trauma se ha ampliado cada vez más para incluir la consideración de las expresiones somáticas del trauma como objetivos de intervención, y la mejora de las alucinaciones auditivas se considera un mediador fundamental del cambio.

Una ventaja de comprender la importancia del procesamiento sensorial para la salud mental es que las técnicas de exploración sensorial también pueden introducirse de forma flexible en la práctica clínica. Estas técnicas son especialmente adecuadas para pacientes atrapados en ciclos de rumiación o preocupación. Conectar con el mundo sensorial puede crear un campo de atención más amplio, en el que puede haber cierto alivio y la posibilidad de obtener nuevas perspectivas.

Por ejemplo, se podría sugerir a un paciente que salga a caminar para despejar su mente y beneficiarse del ejercicio. Sin embargo, una persona podría fácilmente salir a caminar absorta en la rumiación y el juicio, sin apenas prestar atención a la experiencia sensorial y, en última instancia, obteniendo un beneficio mínimo. Por el contrario, se podría recomendar la misma actividad con un enfoque de exploración sensorial, enfatizando los beneficios de aprovechar la caminata para activar las áreas sensoriales del cerebro.

Con el tiempo, el éxito en la exploración sensorial puede brindar una creciente sensación de control sobre cómo se distribuye la atención, incluso en presencia de pensamientos negativos repetitivos. Aprovechar la omnipresencia de la información sensorial puede, por tanto, ayudar a reducir el predominio de los patrones de pensamiento habituales al ampliar el alcance de la experiencia, proporcionando simultáneamente la base para nuevos HAI adaptativos.

Para introducir la exploración sensorial, recomendamos cuatro pasos principales. Primero, *evaluar*: pedir al paciente que describa su equilibrio actual de atención: ¿cuánta de su energía mental se divide entre pensar y sentir? Segundo, *comprometerse*: invitar al paciente a establecer una intención clara de dirigir su atención hacia las sensaciones momentáneas, ya sean internas al cuerpo o mediante la exploración de estímulos sensoriales externos. Tercero, *participar*: elegir una breve actividad de exploración sensorial. Si se trata de un paseo por la naturaleza, se le puede pedir al paciente que identifique cinco objetos que pueda ver o que escuche el canto de al menos tres pájaros diferentes. Podría explorar la sensación del suelo bajo sus pies, el cambio de peso con cada paso o las sensaciones de calor o frío en diferentes partes del cuerpo. Finalmente, *reflexionar*: reevaluar el equilibrio de la atención para determinar si existe una creciente sensación de comodidad, familiaridad o estabilidad en el mundo sensorial. Tales sensaciones pueden convertirse en un marcador de HAI adaptativos que motivan una mayor exploración sensorial.

La neurociencia emergente de la interocepción confirma la importancia, a menudo subestimada, de dedicar tiempo a fortalecer nuestra relación con nuestros sentidos. El ejemplo anterior tenía como objetivo ilustrar la facilidad con la que la exploración sensorial puede transformar diversas actividades cotidianas, como lavar los platos, hacer ejercicio o escuchar música. Precisamente por su adaptabilidad, la exploración sensorial ofrece a los clínicos la flexibilidad de elegir actividades con la mayor probabilidad de participación del paciente.

A medida que se acumula evidencia que respalda el uso de prácticas de exploración sensorial, los pacientes pueden descubrir que dirigir la atención a las sensaciones en las actividades cotidianas puede fortalecer su resiliencia a largo plazo en el manejo de su trastorno del estado de ánimo.

Zindel Segal[1], Norman Farb[1,2]
[1]Graduate Department of Psychological Clinical Science, University of Toronto Scarborough, Toronto, ON, Canada; [2]Department of Psychology, University of Toronto Mississauga, Mississauga, ON, Canada

1. Craig AD. Nat Rev Neurosci 2002;3:655-66.
2. Farb N, Daubenmier J, Price C et al. Front Psychol 2015;6:763.
3. Treves IN, Chen YY, Wilson CL et al. Res Sq 2025;15:38889.
4. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS et al. JAMA Psychiatry 2016;73:565-74.
5. de Jong M, Lazar SW, Hug K et al. Front Psychol 2016;7:967.
6. Farb NAS, Desormeau P, Anderson AK et al. Neuroimage Clin 2022;34: 102969.
7. Farb NA, Anderson AK, Mayberg H et al. Emotion 2010;10:25-33.
8. Farb N, Segal Z. Better in every sense. New York: Little Brown Spark, 2024.
9. Ma D, Su J, Wang H et al. J Adv Nurs 2021;77:3991-4004.

DOI:10.1002/wps.70098

(Segal Z, Farb N. The new science of sensation and the long-term management of mood disorders. World Psychiatry 2026;25:476–477)

Riesgos de la automedicación con drogas psicodélicas

Existe un resurgimiento global en el uso de drogas psicodélicas[1]. Los ensayos clínicos de fase avanzada, en los que a menudo se utiliza una droga psicodélica junto con terapia cognitiva, sugieren que estas drogas pueden tratar eficazmente trastornos mentales como la depresión grave, el trastorno de estrés postraumático (TEPT), ciertos trastornos de ansiedad y los trastornos por consumo de sustancias. Ensayos de fase temprana están estudiando la eficacia para tratar el dolor, los trastornos alimentarios, el trastorno obsesivo-compulsivo y otras afecciones de salud mental.

Las drogas psicodélicas inducen cambios farmacológicos, neurológicos y psicológicos, y estos diferentes niveles de acción pueden integrarse y/o actuar en paralelo en una teoría unificada que

describa el mecanismo mediante el cual mejora la salud mental[2]. Aunque cada droga psicodélica induce cambios neurológicos únicos, es evidente que todas provocan cambios a múltiples niveles y, cuando se usan en el contexto adecuado y con el apoyo apropiado, pueden producir mejoras significativas en la salud mental.

Además de los ensayos clínicos, algunas jurisdicciones han facilitado el acceso a drogas psicodélicas. Australia autorizó la prescripción de psilocibina para el TEPT y la depresión resistente al tratamiento en 2023. Canadá en 2022 y Alemania en 2025 implementaron programas de acceso especial. En EEUU, dos estados (Oregón en 2020 y Colorado en 2022) crearon mecanismos legales para que proveedores autorizados administren drogas psicodélicas en entornos controlados. Jurisdicciones de todo el mundo han despenalizado su posesión y consumo. La atención de los medios de comunicación, la intensa investigación clínica y los rápidos cambios en el marco legal casi con certeza llevarán a las personas a buscar drogas psicodélicas para automedicarse y tratar sus problemas de salud mental.

La automedicación con drogas psicodélicas puede surgir de la necesidad de tratar los mismos problemas de salud mental que se estudian actualmente. Aunque los ensayos y estudios realizados en entornos autorizados demuestran que el tratamiento con psicodélicos es generalmente seguro, con pocos efectos adversos, sus condiciones se controlan y supervisan rigurosamente. Una supervisión sustancial (tanto por parte de investigadores como de los organismos reguladores) ayuda a garantizar que los factores de riesgo de efectos adversos se minimicen o excluyan por completo de los ensayos. Las personas con trastornos de salud comórbidos suelen quedar excluidas, al igual que quienes consumen múltiples drogas. Las dosis se fabrican y administran con precisión. Si bien estos controles ayudan a evaluar la eficacia de las drogas bajo un protocolo predefinido, los efectos adversos pueden ocurrir con menos frecuencia que en otros entornos donde las condiciones no se controlan con tanto rigor. Es probable que se recurra a la automedicación con drogas psicodélicas en entornos no controlados, con incertidumbre sobre el origen y potencia de la droga. Existen al menos tres áreas de posible preocupación.

En primer lugar, los síntomas de un trastorno mental mal controlado pueden alterar la vida de una persona lo suficiente como para que busque la automedicación. Sin embargo, esto constituye en sí mismo un factor de riesgo principal para experiencias adversas. Los trastornos mentales preexistentes aumentan el riesgo de sufrir eventos adversos agudos y tardíos en comparación con sujetos de control sanos en entornos clínicos, como se observó en un metaanálisis reciente[3]. Los eventos agudos –como manía, psicosis y convulsiones– ocurrieron con mayor frecuencia en personas con antecedentes de trastornos mentales, principalmente al consumir dietilamida del ácido lisérgico (LSD). Los eventos tardíos –como el empeoramiento de la depresión, la manía persistente, los pensamientos y conductas suicidas y el trastorno de adaptación– se observaron tanto con LSD como con psilocibina. En general, aproximadamente el 4% de los pacientes con trastornos mentales experimentaron un evento grave en los estudios analizados, mientras que no se registraron eventos en los controles sanos.

En un estudio con personas que consumían psicodélicos fuera de un entorno clínico, el 4,2% informó de alucinaciones persistentes que requirieron atención hospitalaria[4]. Los centros de toxicología de EEUU también han observado agitación y taquicardia que requieren atención de urgencia, con mayor frecuencia con LSD que con psilocibina, aunque también se han observado con ambas[5]. En un entorno de ensayo clínico con seguimiento regular y dosis controladas, estos eventos pueden ser gestionados profesionalmente, mejorando significativamente los resultados de los pacientes y acortando el tiempo de recuperación. En entornos de automedicación, es probable que haya mucho menos apoyo para las personas cuando se producen estos eventos.

En segundo lugar, las personas que se automedican con psicodélicos corren el riesgo de sufrir interacciones tóxicas con medicamentos aprobados. La sobredosis mortal es extremadamente rara[6]. Sin embargo, es posible la toxicidad serotoninérgica cuando se combinan agentes liberadores de serotonina o inhibidores de la recaptación con fármacos que impiden el metabolismo de la serotonina. Las reacciones leves incluyen insomnio, náuseas y ansiedad, mientras que las reacciones más graves pueden provocar neuroexcitación, agitación, delirio y eventos cardiovasculares[7]. La mayoría de los psicodélicos más populares aumentan las concentraciones intrasinápticas de serotonina. El mayor riesgo de toxicidad se produce cuando los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) se combinan con un fármaco que aumenta la serotonina[7]. Las dosis altas de múltiples fármacos que aumentan la serotonina confieren un riesgo de toxicidad menor, aunque no despreciable. Particularmente, en situaciones en que las personas que se automedican desconocen la potencia de la droga psicodélica, corren el riesgo de sufrir efectos tóxicos si no suspenden el tratamiento farmacológico prescrito que aumenta la serotonina.

En tercer lugar, las personas son más receptivas y aceptan sugerencias con mayor facilidad bajo los efectos de drogas psicodélicas[8]. Se han producido abusos físicos y sexuales incluso en entornos de ensayos clínicos[9], lo que sugiere que la probabilidad de que se produzcan abusos en entornos de automedicación sería al menos similar, si no peor. Procesar y gestionar experiencias comunes como confusión, paranoia, delirios y agitación es más difícil cuando se consume la droga en solitario. En los raros casos de muerte relacionados con psicodélicos, el trauma físico (no la toxicidad) es la causa común[6]. En todas estas situaciones, consumir solo es muy arriesgado, ya que buscar ayuda bajo los efectos de la droga es mucho más difícil. Consumir la droga con una persona sobria y de confianza, incluso sin formación específica, significa que esta persona puede, al menos, pedir ayuda. En el futuro, la tecnología sanitaria portátil podría adaptarse para alertar a personas de confianza si surge algún problema, lo que facilitaría el acceso a la ayuda.

Las jurisdicciones que permiten el acceso a psicodélicos deben apoyar los recursos comunitarios que reducen los daños. Las líneas de ayuda entre pares pueden guiar a las personas a través de experiencias difíciles, y los especialistas en apoyo deben estar capacitados sobre las complicaciones adicionales que acompañan a la automedicación. Las campañas de información de salud pública deben presentar los riesgos junto con los beneficios, prestando especial atención a ayudar a las personas a identificar interacciones perjudiciales entre medicamentos, dándoles la oportunidad de desintoxicarse si fuera necesario. Los servicios de análisis de drogas reducen el daño al empoderar al individuo con información sobre la composición y potencia de las drogas, lo que ha demostrado ser eficaz para las personas que consumen opioides. Los servicios que analizan la potencia de drogas psicodélicas también reducirían el daño al brindar a las personas la información que necesitan para tomar decisiones bien informadas.

Aunque la reducción de daños es un componente esencial en salud pública, prevenir el riesgo desde el principio es mejor. Prevenir los daños derivados de la automedicación significa que los pacientes deben tener acceso a las mejores opciones de atención médica desde el principio. La atención médica disponible debe

orientar a los pacientes hacia las mejores terapias basadas en la evidencia, que pueden incluir sustancias psicodélicas en los casos apropiados. Las drogas psicodélicas no son adecuadas para todos los pacientes ni para todas las afecciones, y la investigación sobre por qué algunas personas no responden proporcionará a los profesionales de la salud más información para ayudar a sus pacientes. Si las personas deciden automedicarse para los síntomas de un trastorno mental, deben estar presentes o disponibles rápidamente otras personas de confianza.

Joshua C. Black
Rocky Mountain Poison and Drug Safety, Denver Health and Hospital Authority, Denver, CO, USA

J.C. Black recibe financiación para investigación de la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU. Las opiniones expresadas aquí son las del autor y no de la FDA.

1. Winstock A, Munksgaard R, Davies E et al. Global drug survey 2022. www.globaldrugsurvey.com.
2. van Elk M, Yaden DB. Neurosci Biobehav Rev 2022;140:104793.
3. Hinkle JT, Graziosi M, Nayak SM et al. JAMA Psychiatry 2024;81:1225-35.
4. Baggott MJ, Coyle JR, Erowid E et al. Drug Alcohol Depend 2011;114: 61-7.
5. Leonard JB, Anderson B, Klein-Schwartz W. J Psychopharmacol 2018;32: 1286-94.
6. Darke S, Duflou J, Peacock A et al. Addiction 2024;119:1564-71.
7. Malcolm B, Thomas K. Psychopharmacology 2022;239:1881-91.
8. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG et al. Psychopharmacology 2015;232:785-94.
9. McNamee S, Devenot N, Buisson M. JAMA Psychiatry 2023;80:411-2.

DOI:10.1002/wps.70099

(Black JC- Risks from self-medicating with psychedelic drugs. World Psychiatry 2026;25:477–479)

Uso de la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) para la psiquiatría de precisión

El progreso en el desarrollo de intervenciones psiquiátricas eficaces ha sido lento, debido en parte a la heterogeneidad de las categorías diagnósticas[1-3]. Dentro de un mismo diagnóstico, los tratamientos específicos suelen ser útiles para algunos pacientes, pero no para otros. Esto ha llevado a la psiquiatría a interesarse por las diferencias individuales y al auge de la psiquiatría de precisión[4].

Partiendo del concepto más general de medicina de precisión, una premisa central de la psiquiatría de precisión es que conocer las particularidades de la constitución biológica de un individuo facilitará la intervención de forma más eficaz que conocer solo un diagnóstico. Sin embargo, identificar vínculos sólidos entre las variables neurobiológicas y los problemas psiquiátricos ha resultado difícil, en parte debido a las limitaciones de las categorías diagnósticas.

Numerosas evidencias indican que los trastornos mentales no son entidades biológicas categóricas discretas, sino que existen en espectros continuos en la población general[3]. La medicina física reconoce explícitamente que la designación de un umbral para el diagnóstico (p. ej., hipertensión) a menudo no indica un límite cualitativo, ya que muchas variables biológicas (p. ej., presión arterial) son fundamentalmente dimensionales. En este trabajo, argumentamos que la psiquiatría de precisión puede beneficiarse de la adopción de un enfoque dimensional similar, y que la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) ofrece un excelente marco para ello, abordando varias limitaciones clave de las nosologías oficiales.

HiTOP es un modelo dimensional desarrollado por un amplio consorcio de investigadores a partir del análisis estadístico de la covariación entre síntomas y diagnósticos[3,5,6]. Este enfoque cuantitativo resulta útil porque los patrones de covarianza entre síntomas a menudo no coinciden con los criterios diagnósticos. En otras palabras, los síntomas no tienden a agruparse en los patrones indicados por las nosologías oficiales[2,3]. Esto significa que los problemas con los diagnósticos existentes no se pueden remediar simplemente transformándolos directamente de categóricos a dimensionales, manteniendo los mismos criterios sintomáticos y agregándolos para indicar un espectro para cada trastorno.

En cambio, para ajustarse a los patrones de covarianza reales, HiTOP reorganiza los síntomas en múltiples dimensiones a través de niveles jerárquicos, donde el nivel central contiene seis espectros amplios: internalización, externalización antagónica, externalización desinhibida, trastorno del pensamiento, desapego y somatomorfo. Por encima de los espectros se encuentran los superespectros, incluido el factor general de psicopatología (o factor p), que representa la probabilidad compartida de todos los trastornos mentales, y por debajo de los espectros se encuentran varios subfactores; debajo de estos, muchas dimensiones sintomáticas específicas[3].

HiTOP proporciona un grado de precisión en la caracterización de fenómenos clínicos similar al que los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) pretenden ofrecer a nivel neurobiológico, lo que convierte a ambos sistemas en complementarios[5,6]. HiTOP ofrece evaluaciones que constituyen objetivos eficaces para la investigación neurocientífica[5]. Tanto HiTOP como RDoC no solo son dimensionales y transdiagnósticos, sino también jerárquicos, abarcando constructos amplios que representan patrones extensos de covariación y constructos más específicos anidados dentro de ellos. Una comprensión profunda de la neurobiología de la psicopatología requerirá identificar correlatos neuronales de amplio espectro (p. ej., internalización) para explicar la coherencia sintomática, así como correlatos distintos de síntomas específicos (p. ej., anhedonia) que expliquen su diferenciación en niveles inferiores de la jerarquía[7].

La psiquiatría de precisión puede y debe funcionar en ambos lados de la ecuación, proporcionando precisión en la descripción clínica mediante el uso de un sistema como HiTOP y, al mismo tiempo, proporcionando precisión en la caracterización neurobiológica[6]. Uno de los principios fundamentales de la psiquiatría de precisión es el uso de clasificaciones basadas en datos[4]. Este trabajo ya se está realizando en el ámbito neurobiológico, y esto es precisamente lo que HiTOP proporciona para la descripción clínica, clasificando los síntomas en espectros más amplios mediante análisis de covarianza. La psiquiatría de precisión tiene mayor probabilidad de identificar tratamientos eficaces, basándose en la caracterización de cada paciente en función de su perfil sintomático completo, junto con diversas evaluaciones biológicas.

En la investigación orientada a la psiquiatría de precisión, un enfoque cada vez más común para abordar la heterogeneidad consiste en identificar subtipos dentro de los diagnósticos existentes a

partir de variables neurobiológicas[1,8]. A pesar del valor potencial de emplear métodos neurocientíficos de vanguardia para identificar distinciones dentro de los diagnósticos, este enfoque de subtipificación presenta dos limitaciones importantes.

Primero, parte de categorías que no son científicamente válidas. Si un diagnóstico como el trastorno depresivo mayor o la esquizofrenia ya se sabe que incluye a personas con síntomas muy diferentes y excluye a personas con síntomas significativamente similares, la búsqueda de precisión dentro de ese diagnóstico dará como resultado información incompleta. Estudiar una población más amplia que busca tratamiento sería más eficaz.

Segundo, el enfoque de subtipificación genera categorías hipotéticas (es decir, subtipos) donde la evidencia disponible sugiere que es improbable que existan categorías en la naturaleza. Al igual que los síntomas, las variables derivadas de la neuroimagen humana suelen distribuirse dimensionalmente sin demarcaciones claras que indiquen entidades categóricas. Este hecho puede explicar por qué la subtipificación neurobiológica a menudo no se ha replicado y por qué su división de individuos dentro de una muestra determinada depende en gran medida de las variables neurobiológicas analizadas[8].

Una solución a ambos desafíos consiste en relacionar las variables neurobiológicas con las dimensiones sintomáticas transdiagnósticas en muestras más inclusivas, de modo que la precisión provenga de vincular una jerarquía razonablemente completa de dimensiones sintomáticas con una amplia gama de variables neurobiológicas.

HiTOP es un buen marco para la evaluación de síntomas, en parte porque se ha descubierto que sus dimensiones explican una mayor varianza en los correlatos neuronales que los diagnósticos, incluso en la misma muestra[9]. Una reciente revisión sistemática muestra tanto el uso creciente de enfoques dimensionales en la neurociencia clínica como el potencial de HiTOP para este campo[5]. Esta revisión de 164 estudios de neuroimagen con tamaños de muestra ≥194 identificó 10 hallazgos replicados (aunque con fallos adicionales de replicación en tres casos) en cinco niveles diferentes de la jerarquía dimensional. Estos niveles abarcaron desde asociaciones del factor p con un volumen cerebral reducido, hasta asociaciones del espectro de trastornos del pensamiento con una conectividad funcional frontotemporal reducida, y asociaciones del afecto depresivo (una dimensión sintomática específica) con una amplitud reducida de las respuestas cerebrales a la recompensa. A medida que se identifiquen más asociaciones de este tipo, proporcionarán un ingrediente clave para el aspecto biológico de la psiquiatría de precisión, complementando las evaluaciones de síntomas con información sobre posibles mecanismos neuronales.

El enfoque dimensional representa un avance crucial para la neurociencia clínica y la psiquiatría de precisión. Sin embargo, dentro de este enfoque, surgen dificultades cuando los investigadores miden solo una o un pequeño rango de dimensiones sintomáticas. Sin un conjunto de dimensiones suficientemente completo, es difícil determinar si un hallazgo de asociación entre una variable neuronal y una dimensión sintomática particular es realmente específico de esa dimensión, o si, por el contrario, está más fuertemente asociado con una dimensión diferente que comparte cierta varianza con la primera dimensión o con un constructo más amplio que la engloba.

HiTOP ofrece una solución. Con una evaluación que abarque todo el espectro de HiTOP, se puede identificar no solo qué síntomas predice una determinada variable neuronal, sino también qué síntomas no predice. En otras palabras, se puede establecer la validez discriminante. Esto significa identificar no solo la dimensión relevante, sino también el nivel jerárquico al que pertenece una variable.

Una vez que se haya acumulado una base de evidencia que nos permita saber con certeza a qué nivel y dimensión están vinculadas muchas variables neurobiológicas, la psiquiatría de precisión estará mejor posicionada para alcanzar su máximo potencial. El fenotipado clínico preciso es necesario para identificar eficazmente la base biológica de las diferencias individuales, y HiTOP puede proporcionarla, ofreciendo un impulso para la psiquiatría de precisión.

Colin G. DeYoung[1], Elizabeth A. Martin[2] y el Grupo de Trabajo de Fundamentos Neurobiológicos de HiTOP
[1]Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; [2]Department of Psychology, University of California, Irvine, CA, USA

Para obtener una lista completa de los miembros del Grupo de Trabajo de Fundamentos Neurobiológicos HiTOP, consulte https://www.hitop-system.org/neurobiological-foundations-workgroup.

1. Feczko E, Miranda-Dominguez O, Marr M et al. Trends Cog Sci 2019;23:584-601.
2. Forbes MK, Baillie A, Batterham PJ et al. Clin Psychol Sci 2024;13:462-88.
3. Kotov R, Cicero DC, Conway CC et al. Psychol Med 2022;52:1666-78.
4. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J et al. BMC Med 2017;15:80.
5. DeYoung CG, Blain SD, Latzman RD et al. J Psychopathol Clin Sci 2024; 133: 697-715.
6. Tiego J, Martin EA, DeYoung CG et al. Nat Mental Health 2023;1:304-15.
7. Moriarity DP, Perkins ER, Joyner KJ. Biol Psychiat 2026;99:104-12.
8. Wen Z, Hammoud MZ, Siegel CE et al. Mol Psychiatry 2024;30:1966-75.
9. Martin EA, Jonas KG, Lian W et al. Schizophr Bull 2021;47:1331-41.

DOI:10.1002/wps.70100

(DeYoung CG, Martin EA, and the HiTOP Neurobiological Foundations Workgroup. Using the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) for precision psychiatry. World Psychiatry 2026;25:479–480)

Alto riesgo clínico vs. prevención a nivel poblacional de los trastornos mentales: una falsa dicotomía

Un debate científico en curso se centra en la utilidad relativa de dos tipos diferentes de intervenciones preventivas para la psicosis. Por un lado, el paradigma de alto riesgo clínico de psicosis (ARCP), un enfoque preventivo "indicado", se centra en un subgrupo que busca ayuda debido a síntomas leves que resultan angustiantes y que afectan su vida y funcionamiento[1]. Por otro lado, la prevención a nivel poblacional, un enfoque preventivo "universal", se dirige a toda la población independientemente de la sintomatología o el deterioro. Algunos clínicos e investigadores han cuestionado el valor de la prevención indicada para la psicosis, sugiriendo que los recursos se invertirían mejor en estrategias universales. Aquí, analizamos estas críticas y abogamos por impulsar simultáneamente enfoques dirigidos y a nivel poblacional.

En primer lugar, se ha argumentado que, dado que los individuos con ARCP tienen "solo" un 20% de probabilidad de desarrollar un primer episodio de psicosis en los 2 años siguientes, los esfuerzos preventivos en este grupo son inútiles. Sin embargo, los endocrinólogos están implementando la prevención indicada para la prediabetes, un estado de alto riesgo clínico, basándose en una probabilidad de transición a la diabetes de "solo" un 2,5% en 2 años[2]. Además, el riesgo de psicosis a 2 años en muestras de ARCP es 47 veces mayor que el riesgo en controles sanos con características sociodemográficas similares (es decir, 0,43% a los 2 años)[1]. Cabe destacar que recientemente demostramos que, en muestras reales de ARCP, la probabilidad a largo plazo de transición a psicosis alcanza un máximo del 46% después de 14-18 años[3]. Finalmente, la mayoría de individuos con ARCP que no desarrollan psicosis (técnicamente denominados "falsos positivos") siguen presentando problemas de salud mental en el seguimiento, con mayor frecuencia comorbilidades no psicóticas que ya estaban presentes al inicio del estudio, siendo común la falta de remisión del estado ARCP: no evolucionar a psicosis no puede considerarse una recuperación saludable.

En segundo lugar, se ha señalado que, entre los individuos con ARCP que desarrollan psicosis, solo alrededor de un tercio desarrolla esquizofrenia[4]. Sin embargo, los metaanálisis han demostrado que el 73% de personas con ARCP que evolucionan a psicosis desarrollan psicosis del espectro de la esquizofrenia[5]. También se ha sugerido que la condición ARCP constituye un estado de riesgo pluripotente para problemas de salud mental en general[4]. Sin embargo, los estudios empíricos indican que, si bien la mayoría de individuos con ARCP presentan comorbilidades al inicio del estudio (y, por lo tanto, el estado ARCP es transversalmente transdiagnóstico), el paradigma ARCP no constituye un estado transdiagnóstico pluripotente para la predicción de resultados. Por ejemplo, para predecir la aparición de nuevos casos de trastorno bipolar, se requieren diferentes instrumentos de evaluación psicométrica, como la Entrevista Semiestructurada para Estados de Riesgo de Trastorno Bipolar (SIBARS).

En tercer lugar, se ha argumentado que, dada la falta de intervenciones aprobadas para individuos con ARCP[1], la investigación sobre ARCP debería descartarse. Sin embargo, en medicina somática, no existen intervenciones preventivas eficaces para la demencia, pero la investigación preventiva en este ámbito sigue siendo un tema de gran interés. Además, la interpretación de la evidencia actual sobre intervenciones preventivas en individuos con ARCP es más compleja: debido a los amplios intervalos de confianza meta-analíticos, desconocemos la eficacia de las intervenciones preventivas disponibles (es decir, la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia)[1]. Es probable que esto se vea amplificado por la gran heterogeneidad del grupo ARCP, el efecto significativo de las intervenciones basadas en necesidades, que también se ofrecen en los grupos placebo de los ensayos preventivos, y el enfoque estandarizado de las intervenciones preventivas actuales. Esta incertidumbre subraya la necesidad de continuar con la investigación, no de interrumpirla. Además, se están realizando investigaciones sobre intervenciones para poblaciones con ARCP (p. ej., cannabidiol). Sin detectar a las personas con ARCP, no podremos evaluar la eficacia de dichas intervenciones. Dado que la incidencia de psicosis en la población general es baja y el período de latencia entre la exposición y el inicio es prolongado, identificar directamente intervenciones preventivas universales eficaces resulta mucho más complejo.

En cuarto lugar, se ha informado que solo una pequeña proporción de pacientes con un primer episodio de psicosis ha presentado un ARCP en la clínica local[4]. Sin embargo, evidencia más reciente sugiere que aproximadamente el 80% de los casos de primer episodio psicótico están precedidos por ARCP[6], y que este es detectable. Se están desarrollando métodos innovadores de cribado digital para mejorar la detección de individuos con ARCP. Además, la detección ineficiente no es exclusiva del paradigma ARCP: los servicios de intervención temprana o de primer episodio solo detectan menos de la mitad (es decir, el 46%) de los casos locales de psicosis incidente[7]. Por lo tanto, debemos centrarnos en mejorar y optimizar las estrategias de detección en los servicios preventivos y de intervención temprana, que actualmente son subóptimos.

En quinto lugar, se ha argumentado que no existe un argumento económico que justifique la inversión de recursos adicionales en servicios específicos de ARCP[4]. Por el contrario, se han publicado varios estudios de costo-efectividad e incluso metaanálisis que ya han influido en las guías clínicas y las políticas nacionales de salud[1].

En sexto lugar, se ha señalado que el enfoque ARCP solo se dirige a un pequeño grupo de personas. El ARCP es un enfoque preventivo "dirigido" por definición, precisamente porque se centra en apoyar a jóvenes con síntomas sutiles que tienen un riesgo inminente de desarrollar psicosis. La prevención dirigida es común en medicina somática (p. ej., prediabetes y deterioro cognitivo leve). Además, los metaanálisis disponibles que estiman la fracción atribuible a la población mundial indican que una reducción teórica de las características del ARCP o del consumo de cannabis se traduciría en una reducción global comparable del 12% en la incidencia de nuevos casos de psicosis[8].

En séptimo lugar, partiendo de estas premisas, se ha argumentado que los cardiólogos ahora están "avanzando hacia la prevención" y restringiendo la prevención universal de los factores de riesgo cardiovascular establecidos y asintomáticos para prevenir la enfermedad coronaria. Sin embargo, no descartan la importancia de implementar simultáneamente la prevención dirigida en estados clínicos de alto riesgo, como la angina de pecho y la prediabetes[2], a pesar de la disponibilidad de intervenciones universales eficaces para estas afecciones. Su trabajo nos enseña que la dicotomía entre la prevención dirigida y la universal es falsa, porque estos enfoques no son mutuamente excluyentes: son complementarios y, por lo tanto, deben aplicarse

conjuntamente[6]. Además, dado que aún no se ha demostrado la eficacia de ninguna intervención universal para la psicosis, el punto de partida más pragmático para los esfuerzos preventivos radica en la población de alto riesgo (es decir, la población objetivo) que se identifica más tempranamente. Es importante destacar que los servicios de ARCP ya implementan numerosos enfoques preventivos universales, más allá de su prevención dirigida (p. ej., sensibilización sobre los factores de riesgo para la salud mental, campañas de promoción de la salud mental e intervenciones contra el estigma)[9].

En conclusión, en lugar de descartar lo bueno junto con lo malo, la capacidad preventiva universal de los servicios de ARCP debería reforzarse e integrarse con iniciativas a nivel poblacional que aprovechen el amplio conocimiento epidemiológico sobre los factores de riesgo de la psicosis. Por ejemplo, las campañas de divulgación existentes de ARCP podrían enriquecerse con programas específicos a nivel poblacional centrados en la prevención del consumo de cannabis y otras sustancias. La integración de enfoques preventivos específicos y universales permitiría una mejor alineación de la psiquiatría con la medicina somática, maximizaría la eficiencia de la infraestructura existente de investigación clínica preventiva y mejoraría la capacidad de formación y capacitación preventiva del personal sanitario. Además, fomentaría el intercambio de conocimientos clínicos y epidemiológicos y consolidaría la masa crítica, tan necesaria, de clínicos, investigadores, personas con experiencia vivida, responsables políticos y representantes institucionales para abordar los retos preventivos a nivel poblacional global.

Amplificar la división artificial entre enfoques preventivos específicos y universales conlleva el riesgo de fragmentar los limitados recursos disponibles, retrasar la investigación traslacional y debilitar el impacto clínico de la psiquiatría preventiva, con consecuencias negativas para la vida de muchos jóvenes.

Paolo Fusar-Poli[1-3], Dominic Oliver[1,4-6]
[1]Early Psychosis: Interventions and Clinical-Detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [2]Department of Brain and Behavioural Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; [3]South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; [4]Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; [5]NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre, Oxford, UK; [6]OPEN Early Detection Service, Oxford Health NHS Foundation Trust, Oxford, UK

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. World Psychiatry 2021;20:200-21.
2. Davoodian N, Lotfaliany M, Huxley RR et al. Lancet Glob Health 2025;13: e1533-42.
3. Logeswaran Y, Micheli AD, Toniol I et al. World Psychiatry 2026;25:295-306.
4. Murray RM. World Psychiatry 2026;25:268-9.
5. Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ et al. Schizophr Bull 2013;39:923-32.
6. Benrimoh D, Dlugunovych V, Wright AC et al. Mol Psychiatry 2024;29:1361-81.
7. Fusar-Poli P, Oliver D, Spada G et al. Schizophr Res 2021;228:547-54.
8. Dragioti E, Radua J, Solmi M et al. Mol Psychiatry 2022;27:3510-9.
9. Estradé A, Salazar de Pablo G, Zanotti A et al. Transl Psychiatry 2022;12:43.

DOI:10.1002/wps.70101

(Fusar-Poli P, Oliver D. Clinical high-risk vs. population-level prevention of mental disorders: a false dichotomy. World Psychiatry 2026;25:481–482)

Los microARN de vesículas extracelulares enriquecidos del cerebro podrían ayudar a predecir la aparición de psicosis en personas con alto riesgo clínico

Un desafío clave en el manejo clínico de las personas con alto riesgo clínico (ARC) de psicosis es la ausencia de un método fiable para distinguir a la minoría de individuos que posteriormente desarrollarán la enfermedad de la mayoría que no la desarrollarán[1]. Actualmente se encuentran en evaluación varias intervenciones candidatas para la prevención de la psicosis en personas con ARC[2,3]. La utilidad clínica de estos tratamientos podría mejorarse mediante biomarcadores que ayuden a identificar a las personas con ARC con mayor probabilidad de desarrollar psicosis[4]: de esta forma, se podrían ofrecer intervenciones preventivas a quienes corren mayor riesgo.

Un modelo fisiopatológico bien establecido[5] propone que la psicosis resulta de alteraciones en la función del centro redox central, con interacciones bidireccionales entre los procesos redox, mitocondriales, del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), de la barrera hematoencefálica y de los procesos inmuno-inflamatorios, que generan un estrés oxidativo sostenido. Estos procesos están regulados, en parte, por microARN (miARN), pequeños ARN no codificantes que modulan la expresión génica. Los miARN del cerebro pueden atravesar la barrera hematoencefálica dentro de vesículas extracelulares, lo que permite medir su concentración en muestras de sangre periférica[6]. Las vesículas extracelulares circulantes proporcionan, por lo tanto, una ventana periférica accesible a la regulación molecular cerebral.

Examinamos la relación entre los miARN circulantes, abundantes en el cerebro, que regulan la función de los centros redox, y el inicio de la psicosis en individuos con ARC. Mediante un enfoque basado en hipótesis, seleccionamos cinco miARN para el análisis (miR-9, miR-34a, miR-132, miR-137 y miR-941), basándonos en la evidencia de que estos miARN regulan normalmente las vías relacionadas con el estado redox y también se han visto implicados en estudios previos sobre psicosis (ver información complementaria).

Se recolectaron muestras de plasma al momento de la presentación de dos cohortes independientes de individuos con ARC. Posteriormente, se realizó un seguimiento clínico de los participantes durante al menos 2 años para determinar qué individuos desarrollaron psicosis. Primero, examinamos muestras de 251 individuos con ARC reclutados en centros de Europa, Sudamérica y Australia, como parte del estudio Interacciones Gen-Ambiente de la Unión Europea (EU-GEI). De esta cohorte, 48 individuos desarrollaron psicosis durante el seguimiento (ARC-T) y 203 no (ARC-NT).

Posteriormente, examinamos muestras de plasma de individuos con ARC reclutados en centros de Norteamérica como parte del Estudio Longitudinal del Pródromo Norteamericano (NAPLS-3). De esta cohorte, 48 individuos con ARC desarrollaron psicosis (ARC-T) y se compararon con 55 participantes ARC-NT emparejados según variables sociodemográficas.

Se aislaron vesículas extracelulares enriquecidas con marcadores neuronales canónicos del plasma mediante un protocolo estandarizado basado en la precipitación, adecuado para estudios multicéntricos, y se autenticaron mediante un flujo de trabajo de doble validación que combinaba marcadores canónicos de vesículas extracelulares y marcadores relevantes para el tejido. Se excluyeron las muestras que no cumplían con los umbrales preestablecidos para la señal total de vesículas extracelulares ni para el enriquecimiento de marcadores cerebrales. Posteriormente, se cuantificaron los cinco miARN preespecificados en estas preparaciones de vesículas extracelulares enriquecidas con marcadores cerebrales. Los análisis se reali-

zaron en condiciones ciegas, sin que los investigadores conocieran la asignación de los participantes a los grupos (ARC-T vs. ARC-NT).

A continuación, evaluamos si los cinco miARN seleccionados podían predecir la transición a psicosis, empleando un modelo de regresión logística regularizada desarrollado según las directrices metodológicas estándar de oro[7]. El modelo utilizó las concentraciones de estos miARN y controló los efectos de sitio y lote mediante la corrección de la desviación media y el método de armonización ComBat (neuro-ComBat), respectivamente, dentro de un marco de validación cruzada anidada repetida (5 pliegues externos, 5 pliegues internos, 10 repeticiones) para mitigar la pérdida de datos.

En el conjunto de datos EU-GEI, este modelo discriminó entre individuos ARC-T y ARC-NT con un alto nivel de rendimiento (índice C=0,977; IC 95%: 0,954-0,995). La calibración mostró evidencia de subestimación del riesgo en probabilidades observadas más altas (intercepto=0,29; pendiente=2,40).

Se observó nuevamente un alto nivel de discriminación al aplicar el modelo al conjunto de datos independiente NAPLS-3 (índice C=0,725; IC 95%: 0,619-0,818), a pesar de las diferencias sustanciales en la composición de los casos, el diseño del estudio y la geografía. Sin embargo, la descalibración fue más pronunciada en esta validación externa (intercepto=7,25; pendiente=0,14) que en la cohorte EU-GEI, aunque esto se resolvió en gran medida mediante la recalibración logística (intercepto=-0,01; pendiente=1,04).

Los dos conjuntos de datos ARC que estudiamos fueron lo suficientemente grandes como para proporcionar la potencia adecuada para los análisis, con IC del 95% superiores a C=0,60, y un alto rendimiento mantenido en la validación externa, lo que indica robustez estadística.

Los análisis univariados mediante pruebas U de Mann-Whitney para evaluar la significación por pares, y el tamaño del efecto de Wilcoxon (r) para evaluar la magnitud del efecto, revelaron un patrón de diferencias grupales en los niveles de miARN individuales (corregidos por lote y sitio) que fue sorprendentemente similar en ambos conjuntos de datos. En ambas cohortes, los niveles de miR-34a fueron más altos en el grupo ARC-T que en el grupo ARC-NT (r=0,52; IC 95%: 0,42-0,61 en el conjunto de datos EU-GEI; r=0,17; IC 95%: 0,01-0,36 en el conjunto de datos NAPLS-3).

Por el contrario, las diferencias grupales en las concentraciones de miR-9, miR-132, miR-137 y miR-941 reflejaron niveles más altos en el grupo ARC-NT que en el grupo ARC-T (miR-9: r=0,12; IC 95%: 0,01-0,23 en el conjunto de datos EU-GEI; y r=0,01; IC 95%: 0,002-0,24 en el conjunto de datos NAPLS-3; miR-132: r=0,08, IC 95%: 0,01-0,22 en el conjunto de datos EU-GEI; y r=0,55; IC 95%: 0,39-0,68 en el conjunto de datos NAPLS-3; miR-137: r=0,07; IC 95%: 0,004-0,18 en el conjunto de datos EU-GEI; y r=0,02; IC 95%: 0,004-0,22 en el conjunto de datos NAPLS-3; miR-941: r=0,19; IC 95%: 0,07-0,31 en el conjunto de datos EU-GEI; y r=0,14; IC 95%: 0,01-0,34 en el conjunto de datos NAPLS-3).

Estos datos indican que la transición a psicosis se asocia con concentraciones más altas de algunos miARN, pero con niveles más bajos de otros, lo que implica la regulación negativa de algunas vías centrales redox, pero la regulación positiva de otras vías.

En general, nuestros hallazgos indican que los niveles plasmáticos de miARN enriquecidos en el cerebro que regulan la función de los centros redox están asociados con el inicio de la psicosis en individuos con ARC. Los resultados fueron validados externamente en un conjunto de datos independiente y son biológicamente plausibles: los miARN que examinamos regulan la actividad redox, la bioenergética mitocondrial, la función inmunitaria/neuroinflamación y las vías del receptor NMDAR (ver información complementaria), todas ellas implicadas en la fisiopatología de la psicosis[5]. Uno de los miARN que encontramos asociado con la no progresión a psicosis (miR-941) figuraba entre los miARN previamente vinculados a la no transición en un análisis de datos en leucocitos periféricos de participantes con ARC[8].

Si las alteraciones en los miARN centrales de la actividad redox desempeñan un papel en el inicio de la psicosis, esta vía podría representar una nueva diana para intervenciones preventivas. Curiosamente, dos tratamientos preventivos candidatos para la psicosis (cannabidiol[2] y N-acetilcisteína[3]) tienen efectos antioxidantes significativos y, por lo tanto, podrían actuar mediante la modulación de mecanismos relacionados con el estado redox. Otro enfoque terapéutico potencial que se está evaluando en trastornos de la salud física consiste en modificar directamente la función de miARN específicos: los efectos de un miARN pueden suprimirse mediante la administración de un oligonucleótido que se une a él, o potenciarse mediante la administración de una copia sintética[9].

Cabe destacar varias advertencias. En primer lugar, el modelo de predicción descrito aquí aún no está listo para su uso clínico. Los presentes hallazgos deben confirmarse en conjuntos de datos adicionales de ARC, y el modelo debe recalibrarse en cohortes reclutadas en entornos destinados a la implementación clínica, para reducir la descalibración. En segundo lugar, las vesículas extracelulares estudiadas estaban enriquecidas, aunque no exclusivamente, con componentes de origen cerebral. Los métodos específicos para aislar y validar vesículas extracelulares específicas del cerebro pueden fortalecer aún más la inferencia causal sobre la implicación cerebral. En tercer lugar, la cohorte de validación externa se reclutó mediante un diseño de casos y controles, en lugar de un diseño de cohorte representativa, lo que podría haber influido en las métricas de rendimiento del modelo. Finalmente, la implementación clínica requerirá estudios de evaluación prospectivos en consonancia con los marcos regulatorios locales.

No obstante, estos hallazgos sugieren que los niveles plasmáticos de miARN enriquecidos del cerebro son biomarcadores prometedores y biológicamente plausibles que podrían utilizarse, junto con variables clínicas, para la estratificación del riesgo de psicosis en poblaciones con ARC de psicosis, y tienen el potencial de orientar la prestación de atención preventiva y el desarrollo de nuevas intervenciones basadas en mecanismos.

Ines Khadimallah[1], Dominic Oliver[2,3], Kim Q. Do[1], William Pettersson-Yeo[2,3], Matthew J. Kempton[4], Lucia Valmaggia[4-7], Grupo de Estudio de Alto Riesgo EU-GEI, Grupo de Estudio NAPLS-3, Clark D. Jeffries[8], Diana O. Perkins[9], Philip McGuire[2,3]

[1]Center for Psychiatric Neuroscience, Department of Psychiatry, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; [2]Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; [3]NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre, Oxford, UK; [4]Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [5]Department of Psychology, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [6]Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; [7]Orygen, Parkville, VIC, Australia; [8]Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; [9]Department of Psychiatry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

El Grupo de Estudio de Alto Riesgo EU-GEI también incluye a: T. Pollak, M. Calem, S. Tognin, G. Modinos (Reino Unido); M. van der Gaag, L. de Haan, B. Rutten, J. van Os, E. Velthorst, T.C. Kraan, D.S. van Dam, N. Burger, P.A. Delespaul (Países Bajos); B. Nelson, P. McGorry, G.P. Amminger, C. Pantelis, A. Politis, J. Goodall (Australia); A. Riecher-Rössler, E. Studerus, S. Borgwardt (Suiza); R. Bressan, A. Gadelha, E. Brietzke, G. Asevedo, E. Asevedo, A. Zugman (Brasil); N. Barrantes Vidal, A. Racioppi, M. Monsonet, L. Hinojosa (España); M.-O. Krebs, M. Kazes, C. Daban, J. Bourgin, O. Gay, C. Mam-Lam-Fook (Francia); M. Nordentoft, D. Nordholm, L. Randers, K. Krakauer, L. Glenthøj, B. Glenthøj (Dinamarca); S. Ruhrmann, D. Gebhard, J.

Arnhold, J. Klosterkötter (Alemania); G. Sachs, I. Lasser, B. Winklbaur (Austria); T. Domínguez-Martínez (México); T.R. Kwapil (EEUU). El Grupo de Estudio NAPLS-3 también incluye a: J. Addington (Canadá); C.E. Bearden, K.S. Cadenhead, R.E. Carrión, M. Keshavan, D.H. Mathalon, T.H. McGlashan, W.S. Stone, E.F. Walker, S.W. Woods, T.D. Cannon (EEUU). El proyecto EU-GEI fue financiado en el marco del Séptimo Programa Marco de la Comunidad Europea (acuerdo de subvención HEALTH-F2-2010-241909). El apoyo adicional provino de una beca del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MR/J008915/1). El proyecto NAPLS-3 recibió apoyo del Instituto Nacional de Salud Mental de EEUU (subvenciones n.º U01MH082004, U01MH081984, U01MH081928, U01MH081944, U01MH081902, U01MH081988, U01MH082022, U01MH076989 y U01MH081857). I. Khadimallah recibe apoyo de la Fundación Alamaya. D. Oliver, W. Petterson-Yeo y P. McGuire reciben apoyo del Centro de Investigación Biomédica Oxford Health del Instituto Nacional de Investigación en Salud y Asistencia (NIHR). Las opiniones expresadas aquí son las de los autores y no necesariamente las de las entidades financiadoras. Hay disponible información complementaria sobre este estudio en https://osf.io/f76mb/overview?view_only=a7d1ad845f5045669ca2b4b2c63c3ce.

1. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU et al. JAMA Psychiatry 2020;77:755-65.
2. Bhattacharyya S, Appiah-Kusi E, Wilson R et al. World Psychiatry 2024;23:451-2.
3. Wasserthal S, Muthesius A, Hurlemann R et al. Schizophr Bull Open 2024;5:sgae005.
4. Coutts F, Koutsouleris N, McGuire P. Nat Rev Neurol 2023;19:221-34.
5. Cuenod M, Steullet P, Cabungcal J-H et al. Mol Psychiatry 2022;27:1886-97.
6. Khadimallah I, Jenni R, Cabungcal J-H et al. Mol Psychiatry 2022;27:1192-204.
7. Collins GS, Dhiman P, Ma J et al. BMJ 2024;384:e074819.
8. Jeffries CD, Perkins DO, Chandler SD et al. Transl Psychiatry 2016;6:e981.
9. Rupaimoole R, Slack F. Nat Rev Drug Discov 2017;16:203-22.

DOI:10.1002/wps.70102

(Khadimallah I, Oliver D, Do KQ, Pettersson-Yeo W, Kempton MJ, Valmaggia L et al. Brain-enriched extracellular vesicle microRNAs could help to predict onset of psychosis in people at clinical high risk. World Psychiatry 2026;25:482–484)

¿Qué sucede tras la reducción gradual de los antipsicóticos? Trayectorias clínicas de 267 pacientes con primer episodio psicótico que interrumpieron la medicación antipsicótica

Los pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) suelen desear suspender su medicación antipsicótica poco después de la remisión. Aunque el tratamiento de mantenimiento previene eficazmente las recaídas, dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) mostraron beneficios funcionales a largo plazo tras la reducción o interrupción temprana de la dosis[1,2].

La información sobre la evolución clínica tras la interrupción temprana es crucial para la toma de decisiones compartida respecto a un intento de reducción gradual temprana, pero los datos son escasos. Los pocos estudios que investigan los resultados tras la interrupción[1,3-6] indican que solo una minoría de pacientes permanece sin medicación a largo plazo. Se necesita información más detallada para tomar una decisión compartida y equilibrada, incluyendo información sobre las características personales que permita predecir mejor el riesgo de hospitalización o la interrupción exitosa del tratamiento a largo plazo en cada caso.

Identificamos las trayectorias clínicas de 267 pacientes que suspendieron la medicación antipsicótica tras la remisión de un PEP. Todos los participantes fueron monitorizados de cerca y siguieron una trayectoria de reducción gradual de la dosis con un seguimiento de hasta 4 años. Evaluamos el intervalo hasta que los pacientes necesitaron reiniciar los antipsicóticos o fueron hospitalizados por una recaída psicótica, e identificamos factores predictivos de las diferentes trayectorias que una persona puede seguir tras la interrupción del tratamiento.

Se reclutaron pacientes en remisión temprana (3-6 meses) de un PEP que aún recibían medicación en 26 centros de psicosis holandeses[7]. Presentaban un diagnóstico según el DSM-5 de esquizofrenia (41,9%), trastorno esquizoafectivo (23,2%), trastorno esquizofreniforme (30,3%), trastorno psicótico breve (4,1%) o trastorno del espectro de la esquizofrenia no especificado y otros trastornos psicóticos (0,4%). Se excluyeron aquellos con conductas peligrosas durante el PEP o que recibieron tratamiento coercitivo.

Solo se incluyeron pacientes con interrupción completa del tratamiento (hasta la dosis cero) y datos suficientes posteriores a la interrupción. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. El ensayo fue aprobado por el Centro Médico Universitario de Groningen (NL62202.042.17). El uso de medicamentos se evaluó entre septiembre de 2017 y junio de 2025 mediante autoinformes y registros de dispensación de farmacia, convirtiendo las dosis de antipsicóticos a equivalentes de olanzapina.

Cuantificamos la duración máxima de los periodos sin medicación y el momento de la hospitalización durante los 4 años posteriores a la interrupción del tratamiento. Mediante el análisis de conglomerados prototipo k, identificamos cuatro grupos distintos de trayectorias clínicas tras la interrupción del tratamiento y las características de los pacientes asociadas a cada uno, definidas por la reanudación del tratamiento antipsicótico, la hospitalización y la proporción de seguimiento sin antipsicóticos (ver también información complementaria).

En total, 267 pacientes con PEP (30,7% mujeres) interrumpieron completamente el tratamiento con antipsicóticos tras una trayectoria de reducción gradual monitorizada de cerca. Antes de la reducción gradual, tenían una edad media de 27,7±8,8 años, utilizaban una media de 8,9±5,3 mg/día de equivalentes de olanzapina y presentaban un deterioro moderado de la función diaria (puntuación media de 65,4±11,8 en la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento, GAF).

Un año después de la interrupción del tratamiento, aproximadamente la mitad de estos pacientes habían reanudado el tratamiento antipsicótico. La reanudación de la medicación aumentó gradualmente con el tiempo: el 10,5% lo reanudó al cabo de un mes, el 36,3% al cabo de 6 meses, el 52,8% al cabo de 12 meses, el 64,4% al cabo de 24 meses, el 68,9% al cabo de 36 meses y el 71,2% al cabo de 48 meses (ver también información complementaria). La interrupción del tratamiento se mantuvo en el 46,4% de los pacientes al cabo de un año, en el 28,5% al cabo de 2 años, en el 16,9% al cabo de 3 años y en el 10,1% al cabo de 4 años. Para algunos pacientes, no se disponía de información debido a la pérdida de seguimiento o a evaluaciones pendientes. Estos resultados concuerdan con los reportados por Wunderink et al[1], que hallaron que el 40% de los pacientes sin medicación permanecieron sin recaídas durante un promedio de 13 meses después de la interrupción del tratamiento, y con los hallazgos de la cohorte del registro danés6, que muestran que el 6,5% de los pacientes con PEP permanecieron sin medicación durante al menos 5 años después de la interrupción del tratamiento.

Tras un seguimiento de 4 años, solo 23 pacientes (8,6%) requirieron hospitalización por recaída psicótica, principalmente durante los primeros 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. La incidencia acumulada de hospitalizaciones fue del 8,7% al mes, del 34,8% a los 3 meses y del 78,3% a los 6 meses. La incidencia se estabilizó posteriormente, alcanzando el 91,3% a los 12 meses y el 100% a los 24 meses, sin nuevas hospitalizaciones hasta los

48 meses. Estos hallazgos concuerdan con los reportados por Gitlin et al[5], que muestran una tasa de hospitalización del 13% en los 2 años posteriores a la interrupción del tratamiento en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente que se sometieron a una reducción gradual guiada; y con los de Wilson et al[4], que también observaron que la mayoría de las hospitalizaciones ocurrieron poco después de la interrupción (un promedio de 4 meses) en una proporción ligeramente mayor de pacientes con PEP (22%). En la práctica clínica, estos resultados implican que un seguimiento clínico riguroso es fundamental durante los 6 primeros meses posteriores a la interrupción del tratamiento, y que el seguimiento posterior puede ser menos intensivo durante el primer año.

El análisis de conglomerados del prototipo K identificó cuatro trayectorias diferentes tras la interrupción: conglomerado 1 con reinicio temprano de la medicación y sin necesidad de hospitalización; conglomerado 2 con reinicio temprano de la medicación y necesidad de hospitalización; conglomerado 3 con necesidad posterior de reiniciar la medicación sin hospitalización; y conglomerado 4 con interrupción sostenida sin hospitalización.

Los pacientes del conglomerado 1 (N=76; 28,5%) reiniciaron el tratamiento con antipsicóticos sin necesidad de hospitalización tras una mediana de 3,9 meses. Presentaban el menor funcionamiento global basal (puntuación media en GAF: 60,9), las mayores dificultades en la vida diaria (puntuación media en la Escala de Evaluación de la Discapacidad de la OMS, WHODAS 2.0: 55,9), la mayor gravedad de los síntomas basales (puntuación media total en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos, PANSS: 46,4), la mayor duración media del PEP (215,4 días) y la mayor dosis media antes de la reducción gradual (9,7 mg/día de equivalentes de olanzapina), lo que indica que se trataba de un subgrupo gravemente afectado.

Los pacientes del conglomerado 2 (N=23; 8,6%) tuvieron un periodo de 5 meses sin medicación y no requirieron hospitalización. Eran predominantemente varones (87,0%), de edad relativamente avanzada (media: 29,1 años), con bajo nivel educativo y alta prevalencia de tabaquismo (47,8%). Además, presentaban aproximadamente el doble de uso de servicios de salud que los demás grupos (4,6 contactos al mes) y la puntuación más baja en la Escala de Activación del Paciente, PAM (11,6). La combinación de baja puntuación en PAM con elevadas necesidades de atención médica podría reflejar una menor conciencia de la enfermedad, lo que se ha asociado con un mayor riesgo de hospitalización[8].

Los pacientes del conglomerado 3 (N=92; 34,4%) tuvieron un reinicio tardío del tratamiento antipsicótico, sin hospitalizaciones (mediana de 8,8 meses sin medicación) y mostraron el mejor funcionamiento global (puntuación media de GAF: 68,6), las menores dificultades en la vida diaria (puntuación media de WHODAS 2.0: 52,7), la menor gravedad de los síntomas (puntuación media de PANSS: 42,4), la mayor proporción de personas que vivían con sus familias (52,2%) y la mayor proporción de mujeres (38,0%), lo que indica un subgrupo menos afectado.

Los pacientes del conglomerado 4 (N=76; 28,5%) se mantuvieron sin medicación a largo plazo (seguimiento medio: 36,2 meses) y sin hospitalizaciones. Este grupo se asoció con la edad más temprana de inicio del PEP (promedio de 25,1 años), la mayor proporción de educación superior (48,7%), el índice de masa corporal más bajo (24,3) y las tasas más altas de empleo (77,6%), estado civil en pareja (21,0%) e independencia económica (75,0%). El consumo de sustancias fue destacado, con el mayor consumo de drogas (23,7%; 7,3 unidades/mes) y un alto consumo de alcohol (64,5%; 11,4 copas/mes). Este subgrupo puede caracterizarse como jóvenes con un alto nivel de funcionamiento y una vulnerabilidad genética relativamente baja para la esquizofrenia, entre quienes el consumo de drogas podría haber contribuido al inicio del PEP en algunos casos[9].

Es importante considerar que los pacientes con PEP en remisión en el presente estudio participaron en un ECA, lo que representa una muestra seleccionada con resultados potencialmente más favorables, ya que muchos pacientes podrían no haber sido invitados por sus médicos o haber rechazado participar. Sin embargo, nuestros hallazgos coincidieron con los de la cohorte no seleccionada del registro danés[6]. Además, nuestros datos solo se aplican a pacientes con PEP en remisión que fueron monitorizados clínicamente durante su primer intento de interrupción del tratamiento.

En conclusión, demostramos que aproximadamente la mitad de los pacientes con PEP que interrumpieron los antipsicóticos reanudaron la medicación durante el primer año. El 8,6% requirió hospitalización, principalmente durante los primeros seis meses, lo que indica que una estrecha monitorización clínica es fundamental durante estos seis meses iniciales, con un seguimiento potencialmente menos intensivo posteriormente. Permanecer sin medicación a largo plazo fue más frecuente en pacientes jóvenes con un alto nivel educativo y un elevado consumo de fármacos, mientras que fue menos frecuente en pacientes con menor nivel educativo y mayores limitaciones funcionales. Estos hallazgos pueden contribuir a la toma de decisiones compartida sobre la reducción gradual de la dosis de antipsicóticos poco después de la remisión y sobre las necesidades de seguimiento en quienes han interrumpido su medicación, al aclarar el riesgo de hospitalización y los periodos sin medicación.

Franciska de Beer[1], Ben Wijnen[2], Sanne Koops[1], Marieke J.H. Begemann[1], Nico van Beveren[3,4], Nynke Boonstra[5-7], Sinan Gulokusz[8,9], Lieuwe de Haan[10], Martijn Kikkert[11], Wim Veling[12], HAMLETT-OFELIA Consortium, Shiral S. Gangadin[1], Iris E. Sommer[1,12]

[1]Center for Clinical Neuroscience and Cognition, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; [2]Centre of Economic Evaluations & Machine Learning, Trimbos Institute, Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht, The Netherlands; [3]Parnassia Group for Mental Health Care, The Hague, The Netherlands; [4]Department of Neuroscience, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; [5]Department of Healthcare, NHL Stenden University of Applied Sciences, Leeuwarden, The Netherlands; [6]KieN VIP Mental Health Care Services, Leeuwarden, The Netherlands; [7]Department of Psychiatry, UMC Utrecht Brain Center, Utrecht, The Netherlands; [8]Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; [9]Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; [10]Department of Psychiatry, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands; [11]Arkin, Institute for Mental Health, Amsterdam, The Netherlands; [12]Department of Psychiatry, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Hay disponible información complementaria sobre este estudio en https://osf.io/3meun/overview.

1. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20.
2. Sommer IE, de Beer F, Gangadin S et al. JAMA Psychiatry 2026;83:68-73.
3. Kim S, Shin SH, Santangelo B et al. Mol Psychiatry 2021;26:3476-88.
4. Wilson M, Harris M, Pereira M et al. Schizophr Res 2023;261:269-74.
5. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL et al. Am J Psychiatry 2001;158:1835-42.
6. Stürup AE, Nordentoft M, Jimenez-Solem E et al. Psychol Med 2023;53:5033-41.
7. Gangadin SS, de Beer F, Wijnen B et al. World Psychiatry 2025;24:240-9.
8. Hazan H, Ferrara M, Gibbs-Dean T et al. Schizophr Bull 2026;52:sbaf019.
9. Opsal A, Clausen T, Kristensen O et al. Acta Psychiatr Scand 2011;124:198-204.

DOI:10.1002/wps.70103

(de Beer F, Wijnen B, Koops S, Begemann MJH, van Beveren N, Boonstra N et al. What happens after tapering off antipsychotics? Clinical trajectories of 267 first-episode patients who discontinued antipsychotic medication. World Psychiatry 2026;25:484–485)

Desventaja socioeconómica en el vecindario y salud mental entre veteranos de EEUU

El trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la ideación suicida (IS) representan desafíos profundos para la salud mental global[1]. El TDM afecta a aproximadamente 300 millones de personas y es la principal causa de discapacidad en todo el mundo. El TEPT y la IS suelen coexistir con el TDM y contribuyen a un deterioro funcional sustancial, una menor calidad de vida y una mortalidad prematura. En particular, entre el personal militar, TDM y TEPT se asocian con un sufrimiento considerable y un mayor riesgo de conducta suicida, lo que subraya la necesidad de identificar factores contextuales que pueden explicar el riesgo más allá de las vulnerabilidades individuales.

Aunque décadas de investigación han dilucidado los factores de riesgo individuales para TDM, TEPT e IS, se ha prestado comparativamente menos atención a cómo los contextos sociales estructurales –incluida la privación económica, los factores estresantes ambientales y los recursos comunitarios– pueden contribuir a su etiología[2]. El entorno del vecindario representa un determinante social prometedor, aunque poco estudiado, de la salud mental. Los datos geoespaciales disponibles públicamente, procedentes de fuentes como el Censo de EEUU y la Encuesta sobre la Comunidad Estadounidense (ACS), proporcionan indicadores objetivos de las condiciones del vecindario.

Una medida compuesta ampliamente utilizada, el índice nacional de privación del área (ADI), evalúa múltiples dimensiones de la desventaja socioeconómica del vecindario –incluyendo educación, empleo, ingresos y calidad de la vivienda– dentro de un área geográfica determinada[3]. El ADI proporciona una métrica nacional objetiva y estandarizada del contexto vecinal, lo que permite a los investigadores cuantificar el entorno socioeconómico a escalas espaciales detalladas y vincular estos factores contextuales con los resultados de salud individuales.

En el presente estudio, analizamos si la desventaja del vecindario, indexada por el ADI nacional, se asociaba de forma independiente con TDM, TEPT e IS en una amplia muestra representativa a nivel nacional de veteranos militares de EEUU, tras tener en cuenta los factores de riesgo individuales. Los veteranos representan una población ideal para examinar estas asociaciones, dadas sus altas tasas de exposición a traumas, la elevada prevalencia de trastornos mentales y la diversidad en sus antecedentes socioeconómicos y condiciones de vida. Esta heterogeneidad permite analizar cómo la desventaja socioeconómica a nivel de vecindario puede estar vinculada a la salud mental, más allá de las características individuales. Dado que los mecanismos que vinculan la desventaja socioeconómica con la salud mental pueden operar de manera similar en distintas poblaciones, identificar estas asociaciones en veteranos probablemente tenga relevancia global para orientar las intervenciones que abordan los determinantes estructurales de la salud mental.

Los datos se analizaron a partir del Estudio Nacional de Salud y Resiliencia en Veteranos (NHRVS), que encuestó a una muestra representativa a nivel nacional de 4069 veteranos estadounidenses entre el 18 de noviembre de 2019 y el 8 de marzo de 2020. Se utilizaron ponderaciones de postestratificación para generar estimaciones representativas de la población de veteranos estadounidenses.

El ADI nacional es una medida estandarizada a nivel nacional, basada en rangos, que evalúa la desventaja socioeconómica de los vecindarios (rango: 1=menos desfavorecido a 100=más desfavorecido). El índice integra 17 variables de las estimaciones quinquenales de la ACS, que abarcan ámbitos clave como la educación (p. ej., porcentaje de adultos sin diploma de bachillerato), el empleo (p. ej., tasa de desempleo), los ingresos (p. ej., ingreso familiar medio, porcentaje por debajo del umbral de pobreza federal) y la calidad de la vivienda (p. ej., hogares sin plomería completa o con hacinamiento)[3]. El ADI se calcula a nivel de grupo de manzanas censales, lo que proporciona una representación detallada de las condiciones locales de los vecindarios.

Para este estudio, utilizamos el conjunto de datos del ADI nacional de 2020, el más reciente y contemporáneo al período de recopilación de datos del NHRVS. La puntuación ADI de cada veterano se determinó geocodificando su dirección residencial en el grupo de manzanas censales correspondiente, lo que proporcionó una medida objetiva y contextual de la desventaja del vecindario.

El TDM actual se definió como una puntuación ≥3 en el Cuestionario de Salud del Paciente-2; el TEPT actual como una puntuación ≥33 en la Lista de Verificación de TEPT para el DSM-5; y la IS actual como una puntuación ≥1 en el ítem 9 del Cuestionario de Salud del Paciente-9.

Se utilizaron tres modelos de regresión logística multivariable para examinar los efectos independientes del ADI sobre los actuales TDM, TEPT e IS, tras ajustar por edad, género, raza/etnia, nivel educativo, estado civil/de pareja, ingresos familiares, años de servicio militar, exposición al combate, experiencias adversas en la infancia, trauma acumulado a lo largo de la vida, trauma sexual militar, trastornos psiquiátricos y por consumo de sustancias a lo largo de la vida, y número de afecciones médicas.

Tras ajustar por estos factores individuales, cada aumento de un decil en el ADI se asoció con una mayor probabilidad de padecer TDM, TEPT e IS en un 8%, 7% y 5%, respectivamente. En comparación con los veteranos del decil menos desfavorecido, aquellos del decil más desfavorecido mostraron una prevalencia casi tres veces mayor de TDM (13,3% vs. 4,7%) y TEPT (9,5% vs. 3,3%), y una prevalencia más del doble mayor de IS (12,5% vs. 5,3%).

Estos hallazgos indican que la desventaja socioeconómica del vecindario, evaluada objetivamente, está asociada de forma independiente y significativa con TDM, TEPT e IS, incluso después de un ajuste exhaustivo por variables demográficas, relacionadas con el trauma y clínicas a nivel individual. De hecho, mudarse de los vecindarios menos desfavorecidos a los más desfavorecidos se asoció con una prevalencia de 2 a 3 veces mayor de estos resultados.

Estos resultados sugieren que las medidas objetivas del "lugar de residencia de las personas" pueden ser un determinante significativo de la salud mental, y que las condiciones a nivel comunitario influyen en el riesgo y la recuperación, junto con las vulnerabilidades individuales. Coinciden con la evidencia previa que muestra que las áreas socioeconómicamente desfavorecidas se caracterizan por mayores niveles de estrés crónico y desconexión social, y un acceso reducido a recursos que promueven la salud[4-7]. Cada uno de estos factores contextuales se ha relacionado con una mayor vulnerabilidad a trastornos del estado de ánimo y relacionados con el trauma en diversas poblaciones. Entre los veteranos, estos factores pueden amplificar el impacto psicológico del trauma, aumentar la desregulación fisiológica y reducir las oportunidades de conexión social y participación en la atención médica.

Aunque el presente estudio se centró en una muestra poblacional de veteranos militares de EEUU, sus implicaciones se extienden

a personas y sociedades de todo el mundo. Las vías a través de las cuales la desventaja socioeconómica del vecindario puede influir en la salud mental –como el estrés crónico, la desconexión social y el acceso limitado a la atención médica– son universales y se observan en países de ingresos altos, medios y bajos[8]. Identificar y abordar estos factores contextuales podría contribuir a la elaboración de estrategias globales destinadas a reducir la carga poblacional de los trastornos mentales comunes.

Incorporar indicadores a nivel de vecindario, como el ADI, en la investigación epidemiológica y la evaluación del riesgo clínico representa un paso fundamental para promover modelos de atención médica equitativos y contextualizados en todo el mundo. Dado que la desventaja del vecindario es, al menos en parte, modificable[9], las inversiones estratégicas en vivienda asequible, seguridad comunitaria, atención médica accesible basada en la evidencia y sistemas sólidos de apoyo social tienen el potencial de reducir las disparidades en salud mental y mejorar los resultados para las personas que viven en comunidades con altos niveles de desventaja.

Ian C. Fischer[1,2], Peter J. Na[1], Dilip V. Jeste[3], Benson S. Ku[4], Robert H. Pietrzak[1,2]

[1]Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; [2]National Center for PTSD, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA; [3]Global Research Network on Social Determinants of Mental Health and Exposomics, La Jolla, CA, USA; [4]Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

1. Walker ER, McGee RE, Druss BG. JAMA Psychiatry 2015;72:334-41.
2. Alon N, Macrynikola N, Jester DJ et al. Psychiatry Res 2024;335:115854.
3. Kind AJ, Buckingham WR. N Engl J Med 2018;378:2456-8.
4. Santiago CD, Wadsworth ME, Stump J. J Econ Psychol 2011;32:218-30.
5. Kim J. Soc Sci Res 2010;39:260-71.
6. Kirby JB, Kaneda T. J Health Soc Behav 2005;46:15-31.
7. Ku BS, Addington J, Bearden CE et al. Schizophr Bull 2023;49:1437-46.
8. Ribeiro AI, Fraga S, Severo M et al. Lancet Public Health 2022;7:e447-57.
9. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. World Psychiatry 2024;23:58-90.

DOI:10.1002/wps.70104

(Fischer IC, Na PJ, Jeste DV, Ku BS, Pietrzak RH. Neighborhood socioeconomic disadvantage and mental health among US veterans. World Psychiatry 2026;25:486–487)

Un ensayo de plataforma europeo para el trastorno depresivo mayor

Se necesita evidencia sólida y relevante de ensayos clínicos para orientar las decisiones de tratamiento de los profesionales de la salud y sus pacientes. Sin embargo, en salud mental, a menudo hay una falta de ensayos informativos[1]. Muchos ensayos controlados aleatorizados (ECA) tienen una potencia estadística insuficiente[2], e incluso los grandes ensayos multicéntricos rara vez se incluyen en las guías clínicas[3], lo que indica que a menudo se consideran no informativos. Además, la tasa de transición de la fase 2 a la aprobación en psiquiatría sigue siendo baja[4], y la autorización de nuevos medicamentos es escasa[5]. Por lo tanto, se necesitan nuevas formas de generar evidencia clínicamente informativa de manera más rápida y eficiente.

Los ensayos de plataforma son diseños de ensayos altamente adaptativos que evalúan simultáneamente diferentes tratamientos bajo un protocolo maestro común, utilizando una infraestructura de ensayo y grupos de control compartidos, y permitiendo la incorporación fluida de nuevos tratamientos a lo largo del tiempo y la eliminación de aquellos tratamientos que resultan ineficaces. Estos ensayos pueden ayudar a superar algunas de las limitaciones de los ensayos tradicionales, ya que cuentan con eficiencias estadísticas y operativas inherentes, que pueden aumentar la potencia estadística y reducir la carga, el tiempo y el coste[6,7].

El consorcio EU-PEARL (https://eu-pearl.eu) desarrolló el marco conceptual para este tipo de ensayos en diferentes indicaciones, incluido el trastorno depresivo mayor[8], reuniendo a personas con experiencia vivida, clínicos y metodólogos de ensayos del ámbito académico e industrial, así como a reguladores y miembros de comisiones de ética. El consorcio ha recibido recientemente financiación del Wellcome Trust para implementar su infraestructura de ensayos reutilizables para la depresión, y se prevé que la inscripción comience en 2026.

El ensayo de plataforma integrada (IPT) consta de tres componentes: una red de centros participantes, una cohorte observacional longitudinal y el ensayo de plataforma propiamente dicho, denominado Ensayo de Plataforma Europea para la Evaluación de Estrategias de Aumento y Resultados Relevantes a Largo Plazo en la Depresión - una Infraestructura para el Desarrollo y la Reutilización del Tratamiento (EU-PEARLDIVER). Los detalles sobre el diseño y la infraestructura del ensayo están disponibles en la información complementaria y en www.eu-pearldiver.eu.

La red de centros es la columna vertebral del IPT y sirve como infraestructura de reclutamiento tanto para la cohorte observacional longitudinal como para el propio ensayo de plataforma. Comenzaremos con una red de aproximadamente 30 centros, distribuidos en seis países europeos (Dinamarca, Alemania, Italia, Países Bajos, España y Reino Unido) (ver también información complementaria). Cada red nacional de centros está dirigida por un centro coordinador e incluye hospitales universitarios miembros de la Alianza Europea de Hospitales Universitarios.

La cohorte observacional longitudinal sirve como cohorte de preparación y como herramienta para recopilar datos de resultados a largo plazo, incluidos los resultados posteriores al ensayo para los participantes que lo completaron y los datos observacionales para quienes no participaron (ver también información complementaria).

El ensayo de plataforma está diseñado para participantes que no se han beneficiado suficientemente de tratamientos previos. En el ensayo, se añaden tratamientos nuevos (o reutilizados) a la medicación antidepresiva actual (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, ISRS, o un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, IRSN) y se comparan con la adición de un control equivalente (p. ej., placebo). El criterio de valoración principal es el cambio en la gravedad de la depresión desde el inicio hasta las 6 semanas posteriores a la aleatorización, medido mediante la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS). Los criterios de valoración secundarios abarcan diversos síntomas (como anhedonia, ansiedad, sueño y cognición) y otros resultados reportados por los pacientes (como la calidad de vida y el funcionamiento), así como nuevas medidas de resultados exploratorias, como el fenotipado digital.

EU-PEARLDIVER puede incluir varios fármacos experimentales que se administran por la misma vía y comparten un grupo de control, conformando un "dominio" del ensayo clínico de plataforma (ver información complementaria). Además, el ensayo puede albergar simultáneamente varios "dominios" diferentes. Cada dominio tiene su propio grupo de control compartido, y el enmascaramiento se mantiene dentro de ese dominio (pero no entre dominios). El ensayo también puede adaptarse a diferentes tamaños de muestra por tratamiento experimental (en las simulaciones del ensayo se modela para tamaños de muestra que van desde N=40 hasta N=120, pero también puede ser mucho mayor)[9].

El ensayo puede abordar cuestiones de superioridad así como de no inferioridad (incluidos diseños de superioridad/no inferioridad sin fisuras). En la fase inicial, nos centraremos en el dominio farma-

cológico (con fármacos orales). Sin embargo, en etapas posteriores, planeamos ampliar gradualmente el ensayo para incluir otros dominios, que también pueden incluir tratamientos no farmacológicos, digitales o combinados (como la psicoterapia mejorada).

Las personas con experiencia vivida son socios centrales del proyecto, participan en todos los aspectos del diseño del ensayo y continúan contribuyendo a su configuración, p. ej., como miembros con derecho a voto en el grupo de gestión del ensayo. Además, el diseño del ensayo se discutió con los organismos reguladores, como la Agencia Europea de Medicamentos y las autoridades nacionales competentes, y actualmente se mantiene esta colaboración. Entre los eventos con las partes interesadas se incluyeron representantes de la industria, miembros de comisiones de ética y grupos de defensa de los pacientes.

El IPT descrito representa una importante inversión en infraestructura, y nuestra visión es que dicha inversión beneficie al campo en su conjunto y no solo a investigadores u organizaciones individuales. Esto significa que todas las decisiones dentro del consorcio se tomarán de forma conjunta por todos sus miembros. También significa que el consorcio estará abierto a nuevos miembros, nuevos centros (a través de los coordinadores nacionales), más países y regiones, nuevas intervenciones a probar y nuevas modalidades de tratamiento. Esto garantizará que EU-PEARLDIVER siga siendo adaptable a un entorno de investigación en constante evolución.

Estamos iniciando el ensayo con dos grupos de fármacos orales. El consorcio ha llevado a cabo un proceso sistemático de priorización de fármacos y ha evaluado 59 fármacos candidatos con suficiente justificación para su evaluación como tratamiento complementario a los ISRS/IRSN en la depresión resistente al tratamiento (DRT) (ver información complementaria). Tras la síntesis de la evidencia, la votación y la orientación de los miembros del consorcio, incluido nuestro equipo de expertos, hemos elaborado una lista reducida de seis fármacos, en la que la trazodona y el pramipexol se identifican como los principales candidatos.

La trazodona se seleccionó como fármaco candidato para su uso autorizado porque se utiliza frecuentemente en combinación con otros antidepresivos, pero la búsqueda sistemática no identificó un ensayo con la potencia estadística adecuada que evaluara su uso como tratamiento complementario en DRT. Además de este razonamiento, su farmacología, como antagonista del autorreceptor alfa2 presináptico, junto con la ausencia de aumento de peso, la convertiría en un mejor tratamiento adyuvante para la DRT, si se demostrara su eficacia, en comparación con, por ejemplo, la mirtazapina.

El tercer fármaco clasificado, la semaglutida oral, sustituirá a cualquiera de los dos fármacos iniciales en caso de que cumplan los criterios para su finalización temprana del estudio en el análisis intermedio (ver información complementaria). La financiación para estos brazos de tratamiento y su grupo control placebo compartido ya está incluida en nuestro presupuesto actual.

Para cualquier otra incorporación de brazos o dominios de tratamiento en el ensayo, estamos abiertos a analizar oportunidades para solicitar subvenciones conjuntas con cualquier persona u organización, o bien, a recibir sugerencias directas y propuestas de financiación de los propietarios de los compuestos u otras entidades. A los investigadores que presenten propuestas de financiación exitosas para su inclusión en el ensayo clínico de la plataforma EU-PEARLDIVER se les ofrecerá la membresía en el grupo colaborativo, incluyendo la autoría de las publicaciones posteriores del consorcio (según determina nuestra política de autoría, disponible en nuestro sitio web).

Los centros seleccionados y aprobados recibirán pagos por los casos para el reclutamiento y, si corresponde, gastos de configuración. También estamos abiertos a consultas y conversaciones con centros (incluidos los de otros países y regiones) para explorar la posibilidad de una futura expansión de la red de ensayos y solicitudes conjuntas de financiación para respaldar dichas expansiones.

Los criterios para unirse formalmente al consorcio, la política de publicación y autoría, y otros materiales del ensayo, así como los informes de progreso y los resultados de EU-PEARLDIVER, están disponibles públicamente y se actualizan en nuestro sitio web.

Esperamos que EU-PEARLDIVER contribuya a transformar el panorama de la evidencia sobre el tratamiento de la depresión, en beneficio de quienes acceden a la atención de salud mental y de quienes la administran.

Stefan M. Gold[1-4], Jelena Brasanac[1], Francesco Benedetti[5,6], Nina Grootendorst[7], Witte Hoogendijk[7], Ole Köhler-Forsberg[8], Franz König[9], Fanni-Laura Mäntylä[10], Amelie Michon[11], Carmine M. Pariante[12,13], Martin Posch[9], J. Antoni Ramos-Quiroga[14-17], Christian Otte[1,3], por el Grupo Colaborativo EU-PEARLDIVER

[1]Department of Psychiatry, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; [2]Medical Department, Psychosomatic Medicine Section, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; [3]German Center for Mental Health (DZPG), partner site Berlin-Potsdam, Germany; [4]Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; [5]Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; [6]Psychiatry and Clinical Psychobiology, Division of Neuroscience, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; [7]Department of Psychiatry, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; [8]Psychosis Research Unit, Aarhus University Hospital Psychiatry and Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark; [9]Institute of Medical Statistics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; [10]Lived Experience Expert, Helsinki, Finland; [11]European Clinical Research Infrastructure Network, Paris, France; [12]National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK; [13]Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, Department of Psychological Medicine, King's College London, London, UK; [14]Grupo de Psiquiatría, Salud Mental y Adicciones, Instituto de Investigación Vall d'Hebron, Barcelona, España; [15]Centro de Investigación Biomédica en Red para la Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España; [16]Departamento de Salud Mental, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España; [17]Departamento de Psiquiatría y Medicina Forense, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

Este trabajo cuenta con el apoyo de Wellcome Trust (subvención n.º 303746/Z/23/Z). Los miembros actuales del Grupo Colaborativo EU-PEARLDIVER son: J. Brasanac, W.R. Chae, A.B. Cho, D.Y. Dogan, M.M. Freitag, S.M. Gold, C. Otte, V. Stiglbauer, E. Winterhoff, K. Wohlberedt (Berlín, Alemania); N. Bak Fuglsang, O. Köhler-Forsberg (Aarhus, Dinamarca); F. Benedetti, S. Poletti (Milán, Italia); N. Grootendorst, W. Hoogendijk, C.F. Vos (Rotterdam, Países Bajos); F. König, M. Posch (Viena, Austria); PAG. Ibáñez-Jiménez, P.L. Marán, J.A. Ramos Quiroga (Barcelona, España); G. Lombardo, N. Mariani, C.M. Pariante, L. Sforzini, C. Worrell (Londres, Reino Unido); E. Bardach, S. Sadura, G. Palmbach (Köln, Alemania); N. Charet, J. Demotes, A. Michon, L.J. Pietzke (París, Francia); Y. Milaneschi (Ámsterdam, Países Bajos); F.-L. Mäntylä (Equipo de Experiencia Vivida, Helsinki, Finlandia). Hay disponible información complementaria sobre este estudio en https://zenodo.org/records/18605.

1. Chevance A, Ravaud P, Cornelius V et al. Lancet Psychiatry 2022;9:584-94.
2. de Vries YA, Schoevers RA, Higgins JPT et al. Psychol Med 2023;53:4499-506.
3. Blümle A, Wollmann K, Bischoff K et al. BMC Med Res Methodol 2021;21:182.
4. Zhu T. Front Psychiatry 2020;11:562660.
5. Mullard A. Nat Rev Drug Discov 2026;25:81-7.
6. Adaptive Platform Trials Coalition. Nat Rev Drug Discov 2019;18:797-807.
7. Gold SM, Mäntylä FL, Donoghue K et al. Nat Mental Health 2025;3:276-85.
8. Koenig F, Spiertz C, Millar D et al. EClinicalMedicine 2024;67:102384.
9. Freitag MM, Zocholl D, Meyer EL et al. Pharm Stat 2025;24:e70025.

DOI:10.1002/wps.70105

(Gold SM, Brasanac J, Benedetti F, Grootendorst N, Hoogendijk W, Köhler-Forsberg O et al. A European platform trial for major depressive disorder. World Psychiatry 2026;25:487–488)

El cuidado de la población más joven y solitaria del mundo requiere un cambio de enfoque

Aunque la soledad afecta a personas de todas las edades y regiones, es particularmente común en países de ingresos bajos y medios (PIBM) y entre los jóvenes. La prevalencia en África (24,3%) es más del doble que en Europa (10,1%), y la tasa de soledad entre los adolescentes (20,9%) es considerablemente mayor que en los adultos (15,1%) a nivel mundial[1].

Más allá del sufrimiento emocional, la soledad está relacionada con un mayor riesgo de depresión, ansiedad, autolesiones, suicidio, paranoia, demencia, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, menor calidad de vida y mortalidad prematura[1-3]. A nivel mundial, la soledad se asocia con aproximadamente 100 muertes por hora, genera miles de millones en costos de atención médica y educación, y aumenta en un 22% la probabilidad de que los adolescentes tengan dificultades académicas[1].

Las investigaciones y las iniciativas políticas para abordar la soledad han avanzado de forma más notoria en los países de altos ingresos (PAI), con el Reino Unido y Japón nombrando ministros para la soledad[1,2]. Como contraste, apenas comienzan a surgir los esfuerzos similares en los PIBM[4,5]. La urgencia es crítica para los jóvenes en África, una región a menudo ignorada en la investigación sobre la soledad, pero que alberga a la población más joven del mundo (tres cuartas partes <35 años) y que se prevé que supere los mil millones de personas de entre 15 y 35 años para 2063. Estas cifras no solo ponen de manifiesto las tendencias demográficas, sino también la magnitud de las experiencias vividas que están en juego.

Los jóvenes son vulnerables a la soledad durante etapas clave del neurodesarrollo, marcadas por cambios en las relaciones interpersonales, la evolución de la identidad y una mayor sensibilidad a los factores estresantes. Esta vulnerabilidad puede verse agravada por el ciberacoso, las comparaciones en redes sociales y la exposición a la violencia[1,6]. Si bien muchos de estos factores son universales, la experiencia de la soledad entre los jóvenes varía según la región.

La soledad en la juventud africana suele tener sus raíces en la identidad cultural y está moldeada por las expectativas implícitas dentro de las familias y las comunidades. Los tabúes sociales, el acceso limitado a los servicios de salud mental y la baja alfabetización digital hacen que muchos jóvenes se sientan ignorados. En contextos donde la satisfacción de necesidades básicas como la alimentación y la vivienda es prioritaria, las expresiones de angustia emocional suelen considerarse un lujo. Los adolescentes que hablan de soledad pueden ser percibidos como exigentes o desagradecidos, lo que desalienta la comunicación, mientras que otros pueden no reconocer la soledad en absoluto, lo que reduce la probabilidad de buscar ayuda. Estas realidades subrayan la necesidad de enfoques para abordar la soledad en África que se adapten a sus contextos culturales, sociales y estructurales.

La Red de Investigación, Ciencia de la Implementación y Educación en África (ARISE), junto con su consejo asesor de adolescentes y jóvenes, impulsa la investigación y la educación en salud para adolescentes y jóvenes en siete países: Burkina Faso, Etiopía, Ghana, Nigeria, Sudáfrica, Tanzania y Uganda. Este trabajo abarca la síntesis de evidencia, estudios observacionales, intervenciones conductuales y políticas, investigación sobre implementación y desarrollo de capacidades. ARISE es la primera red de investigación que prioriza abordar la soledad entre jóvenes en África.

Abordar la soledad en África requiere soluciones que conecten con el contexto único del continente y las experiencias vividas por los jóvenes. La soledad en esta región suele derivarse de la exclusión basada en la identidad, ya sea por motivos religiosos, tribales o comunitarios. Esto contrasta con la arraigada filosofía africana de Ubuntu ("Soy porque somos"), que enfatiza la identidad colectiva y la humanidad compartida. De manera similar, en Senegal, "Teranga" refleja la hospitalidad comunitaria y la inclusión; mientras que, en Zimbabue, "Ubukhosi" encarna la cohesión comunitaria y la responsabilidad compartida. Se necesita un marco teórico que aborde eficazmente la complejidad de la soledad en el contexto africano, a la vez que refleje estos ideales culturales.

La investigación empírica en el contexto africano debe ir más allá de los conceptos y herramientas prestados de los PAI. Muchos idiomas africanos carecen de un término directo para la soledad. Si bien el concepto occidental de soledad puede existir en las culturas africanas, rara vez se puede resumir en una sola palabra, lo que subraya la necesidad de un enfoque más matizado para describir esta experiencia. Las escalas de soledad existentes, desarrolladas en gran medida por investigadores occidentales en la década de 1980, pueden no captar experiencias africanas relevantes, como sentirse ignorado, no respetado o incapaz de contribuir de manera significativa a la vida familiar o comunitaria.

La búsqueda de "medidas comunes" en diferentes estudios y contextos corre el riesgo de pasar por alto estas dimensiones. La dependencia de los autoinformes también introduce sesgos, ya que los adolescentes pueden subestimar su malestar debido a la deseabilidad social. Enfoques innovadores, como el uso de datos de sensores y comportamiento de teléfonos inteligentes (p. ej., para rastrear la actividad física y el uso de redes sociales), podrían utilizarse indirectamente para medir la soledad[7]. Sin embargo, la viabilidad de estos enfoques puede verse limitada por las disparidades en el acceso a la tecnología, la electricidad y la conectividad en regiones rurales y remotas. Una medición eficaz requiere no solo la traducción de palabras o encuestas, sino también la traducción de las experiencias vividas en métricas apropiadas.

Además, las estrategias de intervención en África deben priorizar los modelos comunitarios y rentables. Dada la escasez de profesionales de salud mental, los enfoques de redistribución de tareas son esenciales. Programas como Friendship Bench (Banco de la Amistad) de Zimbabue, donde trabajadores comunitarios capacitados brindan apoyo psicológico, ofrecen un modelo para un impacto escalable[8]. Los formatos creativos, como la narración de cuentos, cómics o videos de entretenimiento educativo, cocreados con jóvenes que aportan su experiencia vivida, pueden promover el aprendizaje y el cambio de comportamiento[9]. Es probable que las intervenciones integradas en escuelas, familias y comunidades maximicen tanto el alcance como la sostenibilidad.

Las respuestas políticas también deben adaptarse al contexto africano. A diferencia de los PAI, donde están surgiendo estrategias nacionales contra la soledad, la mayoría de países africanos carecen de políticas formales. El progreso requiere fortalecer las redes de investigación locales, dar mayor visibilidad a los jóvenes, movilizar a líderes comunitarios y establecer una agenda común. Los entornos de apoyo deben extenderse más allá de los espacios

digitales a los físicos, mediante la inversión en centros juveniles, espacios públicos diseñados para la interacción espontánea, actividades intergeneracionales, voluntariado y educación inclusiva. Los programas extraescolares, el liderazgo cultural y religioso, y la educación inclusiva pueden fomentar aún más la conexión. Los gobiernos deben reconocer la soledad juvenil como un problema de salud y social, no solo como una lucha personal.

Las investigaciones futuras deberían explorar la soledad en sus dimensiones cognitiva (expectativas), conductual (aislamiento) y afectiva (angustia), considerando los cambios en los vínculos culturales y el aumento de las tasas de matrimonios intercomunitarios. Los estudios deberían examinar la soledad colectiva, como la decepción o el aislamiento compartido que sienten las familias o comunidades desplazadas por la guerra, las enfermedades, el cambio climático o la pobreza. La investigación debe rastrear las trayectorias de la soledad desde sus causas hasta sus impactos a largo plazo, y distinguir entre los efectos intrapersonales e interpersonales, incluyendo la soledad situacional y la soledad como rasgo de personalidad.

Entre los grupos prioritarios desatendidos se incluyen las personas desplazadas, sin hogar, con enfermedades crónicas, encarceladas o marginadas de otras maneras. Se deben investigar cuidadosamente las consecuencias socioeconómicas (p. ej., suicidio, encarcelamiento y delincuencia, abandono escolar, absentismo, baja productividad y costes sanitarios). La investigación sobre intervenciones e implementación debe estar centrada en las personas, estar contextualizada culturalmente y fundamentarse en la teoría[8,9].

Abordar la soledad entre los jóvenes de PIBM requerirá más que adaptar modelos de PAI. La marcada diversidad entre regiones, como África, exige datos específicos, definiciones y enfoques adaptados al contexto, y soluciones personalizadas y culturalmente sensibles, respaldadas por alianzas de colaboración que abarquen la investigación, las políticas y la práctica comunitaria. Es imperativo reconocer la soledad como una realidad, la conexión como una herramienta de sanación y el cuidado de la población más joven y solitaria del mundo como una responsabilidad colectiva.

Shuyan Liu[1,2], Hiwot Daniel Sime[3], Amani Masaule[4], Maya Adam[5,6], Dixon Chibanda[7], Palmira Fortunato dos Santos[8,9], Julianne Holt-Lunstad[9,10], Pamela Qualter[9,11], Mary Mwanyika Sando[4], Dan J. Stein[12], en nombre de los colaboradores de ARISE

[1]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité -Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; [2]German Centre for Mental Health (DZPG), Berlin, Germany; [3]Addis Continental Institute of Public Health, Addis Ababa, Ethiopia; [4]Africa Academy for Public Health, Dar es Salaam, Tanzania; [5]Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; [6]Heidelberg Institute of Global Health, Faculty of Medicine, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; [7]Friendship Bench, Harare, Zimbabwe; [8]Mental Health, Trauma and Violence Program, National Institute of Health, Ministry of Health, Maputo, Mozambique; [9]Technical Advisory Group on Social Connection, World Health Organization, Geneva, Switzerland; [10]Social Connection and Health Laboratory, Department of Psychology, Brigham Young University, Provo, UT, USA; [11]Institute of Education, University of Manchester, Manchester, UK; [12]Department of Psychiatry and Mental Health, and South African Medical Council Research Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

Los autores agradecen a la Fundación Volkswagen la financiación del proyecto sobre la soledad juvenil en África. Asimismo, agradecen la contribución de los colaboradores de ARISE, el Consejo Asesor de Adolescentes y Jóvenes de ARISE y la Comisión de Conexión Social de la OMS.

1. World Health Organization. From loneliness to social connection: charting a path to healthier societies. Geneva: World Health Organization, 2025.
2. Holt-Lunstad J. World Psychiatry 2024;23:312-32.
3. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. World Psychiatry 2024;23:58-90.
4. Igami K, Hosozawa M, Ikeda A et al. J Adolesc Health 2023;72:906-13.
5. Surkalim DL, Luo M, Eres R et al. BMJ 2022;376:e067068.
6. Shah HA, Househ M. Interact J Med Res 2023;12:e45197.
7. Haucke M, Heinzel S, Liu S. Npj Ment Health Res 2025;4:42.
8. McGorry PD, Mei C, Chanen A et al. World Psychiatry 2022;21:61-76.
9. Fusar-Poli P, Estradé A, Esposito CM et al. World Psychiatry 2024;23:191-208.

DOI:10.1002/wps.70106

(Liu S, Sime HD, Masaule A, Adam M, Chibanda D, Fortunato dos Santos P et al. Caring for the world's youngest and loneliest population requires a change in approach. World Psychiatry 2026;25:489–490)

DISCOURSE en Psicosis: presentación de un consorcio internacional para la investigación sobre pensamiento, lenguaje y comunicación

El lenguaje es el hilo conductor que une nuestros pensamientos con la sociedad. Es el principal medio para que los pacientes compartan experiencias y para que los clínicos proporcionen intervenciones. Cuando este hilo se rompe, la esencia del yo y su presencia social se ven amenazadas. Esto se observa con especial claridad en trastornos psicóticos como la esquizofrenia, donde las alteraciones del pensamiento, el lenguaje, el habla y la comunicación (APLC) han sido fenómenos centrales definitorios, aunque persistentemente enigmáticos[1].

Desde la hipótesis de Wernicke de que la afasia podría ser el punto de partida para comprender las enfermedades mentales hasta la influyente descripción de Bleuler sobre la "desarticulación de las asociaciones", las APLC se han identificado sistemáticamente como predictores cruciales del inicio de la enfermedad, la discapacidad persistente, la mala respuesta al tratamiento y una calidad de vida significativamente reducida[2]. A pesar de ello, nuestra comprensión, medición y tratamiento de estas alteraciones se han quedado rezagados con respecto a otros aspectos de la psicopatología. Durante los últimos 50 años, la psiquiatría se ha centrado principalmente en los síntomas más evidentes de los delirios y las alucinaciones, dejando las profundas complejidades del pensamiento y el lenguaje en un segundo plano.

Ahora estamos presenciando una confluencia histórica de oportunidades para superar este estancamiento. Una revolución en la lingüística computacional, un avance hacia la ciencia de datos abierta y colaborativa, y los progresos en la atención basada en mediciones digitales han creado un momento sin precedentes[3].

DISCOURSE en Psicosis es una respuesta global y coordinada que comenzó como un consorcio en 2021 con tres objetivos principales: a) proporcionar una plataforma global para que investigadores de la salud mental, lingüística, neurociencia, ciencia de datos y sociología se reúnan, colaboren y establezcan prioridades compartidas para reducir la carga de la APLC; b) abordar cuestiones conceptuales fundamentales, la fenomenología y medición de las APLC en psicosis, y superar las barreras para comprender su base cognitiva/computacional y de implementación neuronal;

c) promover oportunidades que garanticen que el crecimiento del conocimiento se traduzca en beneficios clínicos tangibles para los pacientes. La identificación de estrategias para la integración metodológica y transdiagnóstica más allá de la psicosis ha sido fundamental para alcanzar estos objetivos. El trabajo del consorcio se organiza en torno a prioridades temáticas clave, que se describen a continuación.

Evaluar de forma fiable las APLC durante las consultas clínicas rutinarias es un reto. Los pacientes no se quejan activamente de tener trastornos del pensamiento. La naturaleza sutil del habla desorganizada, la pobreza de pensamiento y las dificultades pragmáticas a menudo pasan desapercibidas para los clínicos, incluso con escalas estandarizadas, lo que genera un punto ciego colectivo. Estos desafíos de medición también dificultan nuestra comprensión de los aspectos evolutivos y epidemiológicos de las APLC en psicosis. Nuestra comprensión actual está sesgada, ya que se basa casi exclusivamente en pacientes con enfermedades crónicas evaluados transversalmente en entornos clínicos. Sin embargo, los déficits funcionales más devastadores –aislamiento social, desempleo, ruptura de relaciones– suelen manifestarse al inicio de la enfermedad. La prioridad del consorcio es armonizar las mediciones clínicas e implementar de forma colaborativa nuevos métodos cuantitativos (p. ej., etiquetado de voz basado en corpus, semántica distributiva, análisis de teoría de grafos) para obtener indicadores automatizados y escalables de las APLC. Estos enfoques muestran un prometedor potencial inicial como marcadores accesibles para la predicción y el seguimiento[4], y también ofrecen un medio para refinar la semiología psiquiátrica, enriqueciendo la formación y la práctica clínica.

La medicación antipsicótica, si bien es eficaz para los síntomas positivos, tienen un impacto mínimo en las APLC persistentes. Además, los ensayos clínicos a menudo se centran circularmente en medir solo lo que los tratamientos actuales pueden cambiar, excluyendo sistemáticamente a los pacientes con trastornos del pensamiento significativos. Esto crea un círculo vicioso en el que los síntomas más predictivos de un mal pronóstico son los menos probablemente investigados como objetivos de tratamiento. El éxito de la rehabilitación cognitiva abre el camino para que las intervenciones dirigidas a las APLC se diseñen y evalúen en la psicosis. Sin embargo, las dificultades para reclutar personas con trastornos del pensamiento para ensayos intervencionales disminuyen la probabilidad de una evaluación empírica exitosa de los efectos del tratamiento sobre esta característica central de la psicosis. El progreso terapéutico requiere esfuerzos concertados para seleccionar y validar objetivos de tratamiento lingüístico, facilitar la inclusión de pacientes con déficits del lenguaje en ensayos clínicos en curso, y desarrollar enfoques de rehabilitación específicos para los déficits lingüísticos clave con mayor relevancia funcional para los pacientes.

Sin una comprensión mecanicista de las APLC, seguiremos buscando tratamientos a ciegas para revertirlos. Las iniciativas a gran escala, desde la neuroimagen hasta la biología molecular, están generando datos sin precedentes[5]. Para aplicar este enfoque al estudio de las APLC, necesitamos un fenotipado profundo que abarque distintos niveles de análisis, desde los genes hasta los circuitos y el comportamiento. Los modelos *in silico* ya sugieren fallos computacionales neuronales específicos subyacentes a los déficits del lenguaje, ofreciendo parámetros comprobables para la imagenología y la electrofisiología. La integración de estos modelos cognitivos detallados de la psicolingüística, con mediciones clínicas y enfoques experimentales (p. ej., diseños de perturbación y medición) puede proporcionar una comprensión mecanicista. El objetivo es cerrar la brecha entre las aberraciones de los microcircuitos y la experiencia vivida del pensamiento alterado. Con este fin, DISCOURSE busca recopilar mediciones repetidas de datos bioconductuales utilizando múltiples modalidades en diversos contextos entre muestras transdiagnósticas con una perspectiva de ciclo vital.

El lenguaje no es simplemente un biomarcador de trastornos fisiológicos intrínsecos; es un marcador biosocial. Las condiciones económicas, la clase social, la etnia y el estatus migratorio en la infancia, moldean de forma indeleble nuestro uso del lenguaje. El análisis lingüístico transcultural a gran escala ofrece una oportunidad sin precedentes para investigar la patogénesis social de la psicosis. Por ejemplo, ¿por qué la inmigración aumenta el riesgo de psicosis entre 2 y 3 veces? La evidencia preliminar sugiere que la "distancia lingüística" entre la lengua materna y la lengua de acogida puede ser un factor crítico, y hasta ahora poco valorado[6]. La comprobación de estas teorías sociolingüísticas será factible mediante la evaluación ecológica momentánea de conversaciones espontáneas cara a cara, la recopilación de datos y la colaboración entre epidemiólogos, antropólogos y lingüistas comparativos con un interés común en la psicosis.

DISCOURSE se ha convertido en una red abierta de 360 miembros con cinco grupos de trabajo, incluido un panel de Experiencia Vivida. Varios miembros han obtenido subvenciones para contribuir a y/o utilizar el esfuerzo colectivo de la red (por un total de 44,45 millones de US$ procedentes de diversos financiadores, como la Unión Europea, los Institutos Nacionales de Salud de EEUU y el Wellcome Trust). El atractivo de la evaluación del habla reside en su bajo coste y carácter no invasivo, así como en la alta aceptación por parte de los participantes, lo que permite ampliar las iniciativas mediante la creación de varias secciones nacionales (p. ej., en India, Brasil e Italia).

Hemos desarrollado un protocolo armonizado (disponible en 16 idiomas) con un conjunto mínimo de variables contextuales para recopilar datos del habla como resultado de la atención clínica rutinaria, y hemos creado un banco de habla accesible sobre psicosis (https://talkbank.org/psychosis) en colaboración con el sistema de repositorio TalkBank[7]. Este recurso en expansión contiene actualmente 890 muestras de habla en cuatro idiomas, cubriendo la falta de datos compartidos armonizados, cultural y lingüísticamente diversos, para la lingüística computacional clínica, la ciencia de la medición y las aplicaciones sociológicas en psicosis.

El estudio de la comunicación en la psicosis es, por su naturaleza, interdisciplinario. DISCOURSE actúa como un centro para el intercambio de conocimientos y formación. Organizamos una serie regular de seminarios web (seis veces al año, con 26 eventos globales realizados hasta la fecha) y reuniones anuales presenciales del consorcio. Gracias al apoyo filantrópico, hemos creado los Premios DISCOURSE para Jóvenes Investigadores, que han apoyado a más de 50 galardonados para asistir a los eventos anuales. El consorcio también desarrolla y difunde materiales didácticos para clínicos interesados en la ciencia del lenguaje e investigadores interesados en la psicosis y los trastornos del pensamiento.

El análisis del lenguaje y del habla se erige como una de las herramientas objetivas más prometedoras y accesibles en la historia de la investigación y el tratamiento de la psicosis. Su uso a gran escala tiene el potencial de transformar nuestro campo al enriquecer la fenomenología, mejorar la inclusión cultural y económica en los estudios de big data, y aprovechar la informática de vanguardia

para trazar la trayectoria vital de una característica fundamental de las enfermedades mentales graves.

Lena Palaniyappan[1], María F. Alonso-Sánchez[2], Valentina Bambini[3], Emre Bora[4], Wolfram Hinzen[5,6], Gina Kuperberg[7], Brian MacWhinney[8], Natalia Mota[9], Julianna Olah[10], Susan Rossell[11], Iris E. Sommer[12], Frederike Stein[13], Sunny X. Tang[14,15], Alban Voppel[16]

[1]Department of Psychiatry, Douglas University Mental Health Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada; [2]Escuela de Fonoaudiología, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile; [3]University School for Advanced Studies, Pavia, Italy; [4]Department of Psychiatry, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey; [5]Institut Català de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona, España; [6]Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España; [7]Tufts University, Medford, MA, USA; [8]Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA, USA; [9]Instituto de Psiquiatria, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; [10]Psyrin Inc., San Francisco, CA, USA; [11]Swinburne University of Technology, Melbourne, VIC, Australia; [12]University Medical Center, Groningen, The Netherlands; [13]Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany; [14]Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York, NY, USA; [15]Feinstein Institutes, Manhasset, NY, USA; [16]Douglas University Mental Health Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada

Para obtener más información sobre el consorcio DISCOURSE, visite https://discourseinpsychosis.org.

1. McKenna PJ, Oh TM. Schizophrenic speech: making sense of bathroots and ponds that fall in doorways. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
2. Kircher T, Bröhl H, Meier F et al. Lancet Psychiatry 2018;5:515-26.
3. Corona Hernández H, Corcoran C, Achim AM et al. Schizophr Bull 2023;49 (Suppl. 2):S86-92.
4. Corcoran CM, Carrillo F, Fernández-Slezak D et al. World Psychiatry 2018; 17:67-75.
5. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. World Psychiatry 2023;22:236-62.
6. Anderson KK, Khan JA, Edwards J et al. Psychol Med 2024;54:3063-70.
7. MacWhinney B, Fromm D. Front Commun 2022;7:865498.

DOI:10.1002/wps.70107

(Palaniyappan L, Alonso-Sanchez MF, Bambini V, Bora E, Hinzen W, Kuperberg G, MacWhinney B et al. DISCOURSE in Psychosis: introducing an international consortium for research on thought, language and communication. World Psychiatry 2026;25:490–492)

Impulsando la salud mental para todos como respuesta al cambio global: logros de la WPA en el marco del Plan de Acción 2023-2026

El Plan de Acción 2023-2026 de la WPA se inspiró en los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas (https://sdgs.un.org/goals), un plan para construir un mundo sostenible, inclusivo y próspero para 2030. A medida que se acerca esta fecha límite, es ampliamente reconocido que vivimos tiempos turbulentos. Los conflictos armados y la escalada de tensiones geopolíticas, la inestabilidad económica y las crisis energéticas, los desplazamientos masivos y las emergencias humanitarias, el cambio climático y los desastres naturales, la aceleración tecnológica y las preocupaciones sobre la seguridad de la inteligencia artificial (IA) dominan las noticias. Estas crisis globales generan inestabilidad, incertidumbre, divisiones sociales y erosión de la confianza, todo lo cual afecta profundamente la vida cotidiana y la salud mental.

Este contexto subraya una verdad fundamental: la salud mental es inseparable de las condiciones sociales, económicas y ambientales en las que viven las personas. Estos determinantes configuran el riesgo, la resiliencia y el acceso a la atención, y pueden reforzar los ciclos intergeneracionales de desventaja y mala salud[1].

Los indicadores de salud mental (es decir, la reducción de la mortalidad por suicidio y el consumo nocivo de alcohol) se incluyen explícitamente en el ODS 3: Salud y bienestar. Sin embargo, el progreso en salud mental también depende de los avances en muchos otros ODS: la reducción de las desigualdades y la discriminación (Objetivos 5 y 10), el fin de las guerras (Objetivo 16), el fortalecimiento de la seguridad económica (Objetivos 1 y 8), la mejora de la educación (Objetivo 4) y la protección del medio ambiente (Objetivo 13). Abordar la salud mental a nivel sistémico, por lo tanto, requiere alianzas sólidas que movilicen conocimientos, recursos e influencia en todos los sectores (Objetivo 17).

En este marco, el Plan de Acción 2023-2026 de la WPA propuso una estrategia multinivel con base científica para promover la salud mental para todos a través de cuatro pilares clave: mejora de la práctica clínica y atención integral; prevención e intervención tempranas; equidad e inclusión; y fortalecimiento de la colaboración.

Existen tratamientos basados en la evidencia para los trastornos mentales, pero su impacto general suele verse limitado por su escasa eficacia clínica en la práctica, la considerable variabilidad en la respuesta individual al tratamiento, y el acceso inadecuado a la atención[2]. Si bien es necesario continuar investigando para desarrollar tratamientos más eficaces, la WPA se compromete a fomentar una mejor implementación de los tratamientos existentes basados en la evidencia y a mejorar la aplicación de la investigación en la práctica.

Un logro importante ha sido el desarrollo del Rincón del Especialista: Avances de la ciencia y su aplicación en la práctica clínica (www.wpanet.org/specialist-corner). Esta plataforma ofrece conferencias accesibles impartidas por expertos sobre los conocimientos más avanzados en las principales categorías de trastornos mentales, incluyendo la esquizofrenia y otras psicosis, trastornos afectivos, discapacidad intelectual y trastornos por consumo de sustancias. El Rincón del Especialista va más allá del análisis de la etiología, sintomatología, tratamiento y rehabilitación. Aborda la complejidad de la práctica clínica real al incorporar las perspectivas de grupos de expertos sobre temas transversales clave, como la comorbilidad, las experiencias vividas y familiares, el impacto de la digitalización, los factores culturales, las cuestiones éticas y legales, el estilo de vida y la actividad física, y las estrategias de salud mental pública. Esta iniciativa fortalece la capacidad de los profesionales de la psiquiatría para brindar atención basada en la evidencia y centrada en la persona, en diversos entornos.

La reducción de las muertes por suicidio es uno de los principales indicadores del ODS 3. En respuesta, la WPA ha promovido la integración del Programa de Intervención Motivacional Breve y Contacto con Seguimiento Regular a Largo Plazo (BIC) en la práctica clínica de sus Sociedades Miembro para contribuir a la disminución de la mortalidad por suicidio[3]. El programa consiste en una breve sesión motivacional antes del alta hospitalaria tras un intento de suicidio, y sesiones de contacto estructuradas durante 18 meses después del alta, con un seguimiento más intensivo inicialmente que disminuye gradualmente después de 3 meses. La WPA ofrece recursos de capacitación e investigación, incluidos videos y protocolos de estudio, para los centros interesados en implementar y evaluar sus intervenciones BIC locales (www.wpanet.org/bic).

Además, la WPA continúa brindando apoyo a través de orientación, consultas con expertos, iniciativas educativas y la difusión de prácticas basadas en la evidencia a profesionales que trabajan en regiones afectadas por emergencias, como guerras, conflictos, desplazamientos y desastres naturales.

Los trastornos mentales suelen comenzar a una edad temprana: el primer trastorno mental se manifiesta antes de los 14 años en un tercio de las personas, y antes de los 18 en casi la mitad[4]. El inicio temprano a menudo coincide con el desarrollo de conductas poco saludables que contribuyen a enfermedades físicas crónicas y a la mortalidad prematura. Al mismo tiempo, una sólida evidencia científica demuestra que la actividad física, una nutrición saludable y un sueño reparador mejoran la salud mental a lo largo de la vida[5,6].

Por estas razones, la WPA ha situado la prevención temprana y las intervenciones basadas en el estilo de vida en el centro de su estrategia. El Centro de Estilos de Vida Saludables (www.wpanet.org/healthy-lifestyle-hub) ofrece vídeos psicoeducativos breves sobre prácticas de estilo de vida saludables. Estos recursos están diseñados no solo para pacientes, sino también para profesionales, apoyando la integración de intervenciones basadas en el estilo de vida en la atención psiquiátrica de rutina. El Hub contribuye a construir una cultura de prevención que mejora los resultados del tratamiento y el bienestar tanto de los usuarios de los servicios como de los profesionales de la salud.

El estigma, la discriminación y las desigualdades siguen influyendo en la atención e investigación en salud mental. Como organización global, la WPA tiene la responsabilidad de abordar las diversas necesidades de las poblaciones en cuanto a género, edad, etnia y contexto sociocultural.

Para cumplir con esta responsabilidad, se han introducido los principios EDIT como un marco para incorporar la equidad y la inclusión en la investigación, la educación y la práctica clínica psiquiátricas. Más concretamente, estos principios buscan fortalecer la **E**quidad en cuanto a género, edad y etnia; considerar las etapas del **D**esarrollo desde la infancia hasta la edad adulta y más allá; promover la **I**nclusión de los grupos subrepresentados; y adoptar la

conciencia y las perspectivas **T**ransculturales[7]. La WPA ha trabajado para integrar estos principios en sus estructuras de gobernanza (p. ej., una representación más equitativa de género y geográfica en los comités permanentes y otros comités, así como en los grupos de expertos) y en sus actividades (p. ej., garantizar la diversidad en las sesiones del congreso, entre los ganadores de becas y los jueces, y en el concurso de ensayos para estudiantes de medicina). Para garantizar la rendición de cuentas, la WPA también ha comenzado a recopilar y reportar sistemáticamente datos sobre la diversidad de ponentes y participantes en su Congreso Mundial anual. Esto permite iniciativas específicas, transparencia y un progreso medible a lo largo del tiempo[8].

Los trastornos mentales representan una parte sustancial de la carga mundial de morbilidad, constituyendo el 6,1% de todos los años de vida ajustados por discapacidad, lo que los convierte en la quinta categoría de enfermedades más onerosa a nivel mundial. A pesar de ello, solo alrededor del 2% de los presupuestos de salud se destinan a la salud mental, con una financiación mínima dirigida a los servicios comunitarios y la prevención. Este desequilibrio alimenta la brecha global en el tratamiento, el aumento de la discapacidad y la creciente desigualdad.

Por lo tanto, es esencial fortalecer las alianzas entre disciplinas e instituciones. La WPA apoyó la iniciativa del Real Colegio de Psiquiatras del Reino Unido para lanzar el Acuerdo de Praga, una coalición de asociaciones psiquiátricas y organizaciones benéficas de salud mental que aboga por una mayor inversión mundial en salud mental[9]. Esta iniciativa replantea la salud mental no solo como un imperativo de derechos humanos, sino también como un fundamento para el desarrollo económico y la resiliencia social. Además, la WPA reforzó la colaboración con la Organización Mundial de la Salud, la Federación Mundial de Neurología y la Alianza Internacional para la Salud Cerebral para promover estrategias integradas de salud cerebral, una prioridad cada vez más urgente dado el aumento de la multimorbilidad y la escasez de recursos[10]. Estas alianzas reflejan el compromiso de la WPA con el avance de la salud mental a través de una acción coordinada y multisectorial.

El Plan de Acción 2023-2026 de la WPA ha logrado avances concretos en la alineación de la psiquiatría mundial con los 17 ODS y, por lo tanto, en respuesta a los desafíos globales actuales en rápida evolución. Mediante una mejor transferencia del conocimiento en la atención clínica, iniciativas de estilo de vida orientadas a la prevención, la promoción sistemática de la equidad y la inclusión, y el fortalecimiento de las alianzas entre instituciones, la WPA ha impulsado una visión moderna de la salud mental: una visión basada en la evidencia, centrada en la persona, con perspectiva cultural y fundamentada en la colaboración. En una era marcada por la inestabilidad y el cambio acelerado, la WPA está decidida a desempeñar un papel clave en la construcción de un mundo más resiliente y con mejor salud mental.

Danuta Wasserman[1,2], Celso Arango[3,4], Andrea Fiorillo[4,5], G. Prasad Rao[4,6], Thelma S. Sanchez-Villanueva[4,7], Aida Sylla[4,8], Miriam Iosue[2]

[1]Presidenta de la WPA; [2]National Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [3]Hospital Universitario La Paz, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, CIBERSAM, Madrid, España; [4]Comité de Planificación de la WPA; [5]Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; [6]Schizophrenia & Psychopharmacology Division, Asha Hospital, Hyderabad, India; [7]DEPREF y Clínica SMAG, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México; [8]Centre Hospitalier National Universitaire de Fann, University Cheikh Anta Diop, Dakar, Senegal

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. World Psychiatry 2024;23:58-90.
2. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S et al. World Psychiatry 2022;21:133-45.
3. Wasserman D, Iosue M, Petros NG et al. World Psychiatry 2025;24:284-5.
4. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Mol Psychiatry 2022;27:281-95.
5. Wasserman D. World Psychiatry 2023;22:343-4.
6. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. World Psychiatry 2023;22:488-9.
7. Wasserman D. World Psychiatry 2024;23:302-3.
8. Pinto da Costa M, Ng B, Sanchez T et al. World Psychiatry 2025;24:291-2.
9. Wasserman D, Smith L. Message from the WPA President: An open letter to the World Economic Forum and global financial leaders meeting in Davos. www.wpanet.org.
10. Wasserman D, Iosue M, Avan A et al. World Psychiatry 2025;24:452-3.

DOI:10.1002/wps.70110

(Wasserman D, Arango C, Fiorillo A, Rao GP, Sanchez-Villanueva TS, Sylla A, Iosue M. Advancing mental health for all as a response to global change: WPA achievements under the Action Plan 2023-2026. World Psychiatry 2026;25:493–494)

Inversión global en salud mental: El Acuerdo de Praga

El principal interés de los financiadores globales es el crecimiento económico, y es evidente que este se ve afectado significativamente por una mala salud mental. Esto se debe a que la mayoría de los trastornos mentales comienzan en la infancia y afectan la escolarización, la educación y el desarrollo profesional. Por lo tanto, impactan directamente la productividad de todas las naciones. Así, la mala salud mental es un problema económico, y cualquier país, para maximizar su potencial de prosperidad, debe concentrar activamente sus recursos en la salud mental. Los financiadores globales tienen el poder de destacar la importancia de una buena salud mental e incentivar el cambio global.

El Acuerdo de Praga es una iniciativa que busca ir más allá de seguir presionando a los gobiernos nacionales que no priorizan la atención a la salud mental, debido a la falta de recursos, comprensión o voluntad política. Se trata de una colaboración entre organizaciones psiquiátricas y la sociedad civil, en un consenso intersectorial que rara vez se ha visto antes.

A nivel mundial, el costo económico de la mala salud mental se estima en 5 billones US$ al año[1]. Independientemente de si una nación tiene ingresos altos, medios o bajos, los problemas de salud mental están afectando su prosperidad. A diferencia de los trastornos físicos, que afectan principalmente a adultos de mediana edad y mayores, los trastornos mentales surgen en la juventud: el 34,6% comienza antes de los 14 años y el 62,5% antes de los 24[2]. Sin un enfoque de salud pública para mejorar la salud y el bienestar, ni una atención de salud mental accesible que fomente la intervención temprana, estos trastornos mentales pueden convertirse en enfermedades mentales crónicas en la edad adulta.

Por lo general, cuando a las personas se les diagnostica una enfermedad física no transmisible, se encuentran en la mediana edad; ya han trabajado durante muchos años y su enfermedad no ha afectado su asistencia escolar, su acceso a la educación superior, su progresión profesional ni, en última instancia, su capacidad para pagar impuestos al estado. Lo contrario ocurre con las enfermedades mentales. Una vez superadas las enfermedades infecciosas de la infancia, la enfermedad más probable que padecerán las personas jóvenes es una enfermedad mental, que afecta a su educación, su acceso al trabajo y, en última instancia, su valor económico.

Debido a la prevalencia de problemas de salud mental desde una edad temprana, los países de ingresos bajos y medios, que suelen tener poblaciones más jóvenes, tienen más probabilidades de verse afectados de forma desproporcionada por la carga económica de los problemas de salud mental.

Una gran proporción de los costos asociados con los problemas de salud mental se deben a la pérdida de mano de obra y la reducción de la productividad. Se prevé que la mala salud mental provocará una reducción anual promedio del producto interno bruto (PIB) del 1,7% entre 2025 y 2050[3]. También sabemos que existen "costos intangibles", que pueden incluir los impactos de la pérdida de calidad de vida, como los efectos perjudiciales de la estigmatización, la discriminación y la exclusión social.

Muchos trastornos de salud mental son prevenibles y tratables, especialmente si se identifican y tratan precozmente. Invertir en el fortalecimiento del sistema, la prevención y el tratamiento comunitarios y de atención primaria es crucial para garantizar que niños y jóvenes no se conviertan en adultos con enfermedades mentales crónicas o recurrentes que interfieran con su capacidad para desarrollar su potencial y contribuir de manera significativa a la sociedad.

Se ha propuesto un enfoque "equilibrado" para la atención de la salud mental[4], con la mayor parte de la atención en la comunidad, complementada con recursos hospitalarios en caso de que las personas los necesiten. Este modelo puede aplicarse a países de ingresos bajos, medios y altos, pero requiere liderazgo para facilitar la transición de la atención hospitalaria a la comunitaria para quienes padecen enfermedades y la prevención para quienes aún no las han desarrollado.

A pesar de esto, los gobiernos nacionales no invierten fondos suficientes en salud mental. En 2018, se propuso que los países de ingresos altos aumentaran su gasto en salud mental al menos al 10% de su presupuesto total de salud, mientras que los países de ingresos bajos y medios debían incrementarlo al menos al 5%[5]. Los datos recopilados de 85 países en 2020 mostraron que solo 13 cumplieron con la tasa de gasto propuesta: cinco de ellos eran países de ingresos altos, 6 de ingresos medios-altos y dos de ingresos medios-bajos[6].

En todo el mundo, existe una inversión insuficiente en salud mental. Esto no se debe necesariamente a la falta de financiación de los países. Más bien, la salud mental no ha sido una prioridad. United for Global Mental Health (Unidos por la Salud Mental Global) estima que solo el 2,1% de los presupuestos gubernamentales de salud a nivel mundial se destinan a la salud mental, lo que genera un déficit anual de financiación para la salud mental de al menos 200.000 millones US$[6]. A nivel mundial, existe un promedio de solo 0,3 psiquiatras por cada 100.000 habitantes[5].

Aunque el tratamiento clínico es un elemento clave para la recuperación, la mejora de la salud mental a menudo no se logra únicamente a través de los servicios de salud. Modelos bien establecidos sugieren que la atención clínica representa el 20% de los resultados de salud, mientras que los factores socioeconómicos y los entornos físicos constituyen el 50%[7].

Datos de un grupo de países africanos de bajos ingresos muestran que más de la mitad del gasto en salud mental se destina a tratamientos, principalmente atención hospitalaria[8], que suele ser la intervención más costosa y que se da con mayor frecuencia cuando las personas padecen enfermedades mentales más graves y tienen mayor probabilidad de estar en crisis. Mientras tanto, los servicios de atención primaria y comunitaria están relativamente infrafinanciados, lo que resulta en un bajo acceso y cobertura de las intervenciones de tratamiento temprano, así como en intervenciones preventivas limitadas.

La evidencia demuestra que invertir en salud mental poblacional genera un buen retorno de la inversión. La investigación del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) en Filipinas estima que una inversión de 2.800 millones US$ generaría un retorno de 4.270 millones US$ en 10 años[9]. Australia ha realizado un seguimiento de su inversión en salud pública desde 2012 y ha observado ganancias significativas: las intervenciones para padres destinadas a la prevención de trastornos de ansiedad en niños ahorraron 5,5 millones US$, mientras que las intervenciones escolares para prevenir la depresión en jóvenes ahorraron 24,5 millones US$, ambas en un período de 10 años[9].

El impacto, o retorno, de invertir en una buena salud mental a menudo se siente más allá de una simple reducción en la demanda de servicios de salud mental. Mejorar el bienestar, apoyar la recuperación y prevenir la aparición de problemas de salud mental reduce la demanda de servicios de salud física y mejora la productividad. Así como existe un énfasis global en mantener una buena salud física, no debemos esperar a que las personas enfermen mentalmente para intervenir. Nuestro reto colectivo es dejar claro que garantizar una buena salud mental a nivel nacional es la clave del éxito de una nación y hay que incentivar a los gobiernos a actuar.

Hacemos un llamado a lo siguiente:

Para que cualquier país maximice su potencial y prospere, debe concentrar activamente sus recursos en reducir la prevalencia de enfermedades mentales a nivel poblacional, y mejorar la atención a quienes padecen problemas de salud mental. La planificación de la salud mental poblacional no se realiza de forma aislada. La relación bidireccional con el empleo, la educación y la vivienda está bien establecida, pero rara vez se reconoce que una buena salud mental es clave para la prosperidad.

El Banco Mundial, el Fondo Monetario Internacional y otras entidades financieras se encuentran en una posición privilegiada para incentivar este cambio. Para que un país tenga éxito y prospere, debe contar con un enfoque intergubernamental sólido en materia de salud mental, reconociendo la relación entre la buena salud mental y el crecimiento económico. Por lo tanto, los bancos y otras entidades financieras deben fomentar el compromiso nacional con la atención a la salud mental, alineando las inversiones (en salud o en otros ámbitos) con el desarrollo de una estrategia nacional intergubernamental de salud mental, acompañada de un plan de implementación para mejorar la salud mental y el bienestar de la población. Cada estrategia variará según el país, sus recursos nacionales y sus capacidades, pero incluirá al menos un compromiso tangible que podría evaluarse anualmente para garantizar la rendición de cuentas.

La salud mental debe considerarse con la misma importancia que la salud física. Para los países que no tienen claro qué debe incluir una estrategia de salud mental, ya existe apoyo internacional. Las Naciones Unidas han comenzado recientemente a colaborar con los gobiernos para generar estudios de viabilidad específicos para cada país en materia de salud mental, que describen recomendaciones para su mejora. El PNUD se ha comprometido a trabajar con sus socios para fortalecer sus sistemas de salud, incluyendo la creación de un acceso equitativo a los servicios de atención de salud mental[8]. La Organización Mundial de la Salud también proporciona información sobre intervenciones de salud mental rentables y via-

bles que pueden ampliarse para fortalecer los sistemas de atención de salud mental en los países[8]. La estrategia multisectorial y el marco operativo global del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) se centran en los niños, adolescentes y jóvenes, y sus cuidadores, en su apoyo a las naciones. CCLA Investment desarrolló el Índice Global 100+ de Salud Mental Corporativa tras constatar que "los elevados costes humanos y económicos asociados a una mala salud mental representan un obstáculo importante para el éxito de las empresas".

Las organizaciones y asociaciones psiquiátricas de todo el mundo, individual y colectivamente, cuentan con la experiencia necesaria para apoyar a las naciones en el desarrollo de estrategias intergubernamentales de salud mental y en la consolidación de su personal sanitario; desde la captación y retención de psiquiatras hasta el apoyo a personal de enfermería, de atención primaria y el sector voluntario para que desarrollen habilidades y capacidades que permitan crear y mejorar los sistemas comunitarios de salud mental y brindar apoyo a los ciudadanos que viven con problemas de salud mental[9]. Muchas de estas organizaciones tienen una trayectoria comprobada en la implementación de programas de formación de alta calidad y basados en la evidencia; por ejemplo, el Real Colegio de Psiquiatras del Reino Unido ha apoyado proyectos de coproducción en Irak, Palestina, Uganda, Kenia, Ghana, Pakistán, Ucrania, Egipto e India. El Mental Health Action Trust en India ha desarrollado servicios comunitarios de salud mental que actualmente abarcan 70 localidades en el sur de la India.

Hemos observado un cambio significativo en la agenda de salud mental de Ucrania, debido en gran parte al establecimiento de un panel interministerial bajo el patrocinio de la Primera Dama. Esto pone de manifiesto la necesidad de gestos visibles para dar mayor visibilidad a la salud mental. Los medios para mejorar la atención a la salud mental ya existen; necesitamos que las organizaciones internacionales reconozcan su influencia para impulsar el cambio.

Desde hace tiempo se reclama una financiación sostenible para la atención a la salud mental que se ajuste a la carga de morbilidad, pero el progreso ha sido lento. Como naciones y como comunidad global, no podemos seguir esperando. Es necesario un catalizador para la acción, y este reside en el poder de los financiadores internacionales. Las personas no deben ser reducidas a su valor económico; la inversión en una buena salud mental debería basarse exclusivamente en los derechos humanos; sin embargo, este argumento no ha logrado el apoyo que todos necesitamos. Promover una buena salud mental ya no es simplemente un imperativo de derechos humanos. Tiene sentido desde el punto de vista económico.

Shubulade Smith[1,2], Jessica Rackham[3], Anusha Lachman[4,5], Savita Malhotra[6,7], Ramune Mazaliauskiene[8,9], Theresa Miskimen[10,11], Taiwo Obindo[12,13], Thelma Sanchez-Villanueva[14,15], Vijayakumar Seethapathy[16,17], Astha Tomar[18,19], Danuta Wasserman[20,21]

[1]Department of Forensic and Neurodevelopmental Science, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; [2]President, Royal College of Psychiatrists, UK; [3]Deputy Head of Policy, Royal College of Psychiatrists, UK; [4]Department of Psychiatry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa; [5]President, South African Society of Psychiatrists; [6]Fortis Hospital, Mohali, India; [7]President, Indian Psychiatric Society; [8]Lithuanian Health Sciences University, Kaunas, Lithuania; [9]President, Lithuanian Psychiatric Association; [10]Rutgers University, New Brunswick, NJ, USA; [11]President, American Psychiatric Association; [12]University of Jos, Jos, Nigeria; [13]Association of Psychiatrists in Nigeria; [14]Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México; [15]Consorcio Mexicano de Neurofarmacología; [16]Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; [17]President, Canadian Psychiatric Association; [18]Monash University, Melbourne, VIC, Australia; [19]President, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; [20]National Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [21]President, World Psychiatric Association

El Acuerdo de Praga ha sido firmado por el Real Colegio de Psiquiatras del Reino Unido, la Asociación Mundial de Psiquiatría, la Asociación Europea de Psiquiatría, la Asociación Americana de Psiquiatría, la Sociedad Sudafricana de Psiquiatría, la Asociación de Psiquiatras de Nigeria, la Sociedad India de Psiquiatría, el Real Colegio Australiano y Neozelandés de Psiquiatría, la Asociación Canadiense de Psiquiatría y varias organizaciones benéficas internacionales de salud mental. Los autores agradecen la contribución y el apoyo de Z. Hijazi, A. Browne, D. Chisholm, A. Kousoulis, G. Dom, M. Knapp y N. Sartorius.

1. Arias D, Saxena S, Verguet S. eClinicalMedicine 2022;54:101675.
2. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Mol Psychiatry 2022;27:281-95.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). The economic case for preventing mental ill health. Paris: OECD, 2026.
4. Thornicroft G, Drake RE, Gureje O et al (eds). Oxford textbook of community mental health, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2025.
5. Patel V, Shekhar S, Lund C et al. Lancet 2018;392:1553-98.
6. United for Global Mental Health. Brief: Financing mental health for all. https://unitedgmh.org.
7. Ansah JP, Salazar R, Elamin A. J Public Health Res 2025;14: 22799036251347035.
8. World Health Organization. Comprehensive mental health action plan 2013-2030. Geneva: World Health Organization, 2021.
9. Wasserman D, Iosue M, Avan A et al. World Psychiatry 2025;24:452-3.

DOI:10.1002/wps.70108

(Smith S, Rackham J, Lachman A, Malhotra S, Mazaliauskiene R, Miskimen T et al. Global investment in mental health – The Prague Agreement. World Psychiatry 2026;25:494–496)

Educación y publicaciones en psiquiatría: de la estrategia a la implementación

El Comité de Educación y Publicaciones Científicas de la WPA coordina y lidera la estrategia global de la WPA para la educación, la formación y la difusión científica en psiquiatría. El Plan para el Avance de la Educación y las Publicaciones Científicas en Psiquiatría estableció un marco estratégico de seis años para fortalecer la educación y las publicaciones a nivel mundial mediante la integración, la innovación y la colaboración[1]. Durante el último trienio, esta estrategia se ha implementado con un claro enfoque en la integración de la educación y las publicaciones en psiquiatría y su traducción en acciones coordinadas.

Un aspecto clave ha sido la consolidación y expansión de las actividades de publicación. *World Psychiatry* se ha consolidado como la revista insignia de la WPA, y su editor y equipo editorial mantienen su posición como la revista más destacada en psiquiatría y la que ostenta un factor de impacto más alto en el campo. *World Psychiatry* ofrece una plataforma global para la investigación, el desarrollo de la práctica clínica y las perspectivas sobre el desarrollo de políticas.

La revista electrónica de la WPA, *Educación y Psiquiatría*, se lanzó como una plataforma de acceso abierto y con revisión por

pares, dedicada a la educación psiquiátrica y al intercambio internacional de conocimientos, logrando una rápida participación global con contribuciones de todas las regiones. Cabe destacar que esta plataforma cuenta con una sólida participación de profesionales noveles y colegas de países de ingresos bajos y medios[2], lo que les da la seguridad de que también tienen voz en este importante ámbito.

La colaboración con revistas vinculadas a las Secciones Científicas de la WPA se ha revisado sistemáticamente, lo que garantiza una mayor alineación con las prioridades de la WPA, una mejor coordinación y apoyo para iniciativas conjuntas y números especiales[1]. También se están desarrollando nuevas colaboraciones externas, incluido un próximo número especial de *BMC Medical Education* sobre "Formación Global en Psiquiatría: Inclusión, Equidad y Aprendizaje Compartido". Esto representa un esfuerzo estratégico de la WPA para ir más allá de la formación exclusiva de psiquiatras y lograr la participación activa de la comunidad de educación médica en general.

Las actividades editoriales se han ampliado aún más con libros y materiales educativos, incluidos manuales y volúmenes temáticos, que culminarán en el Foro Trienal de Libros de la WPA en el marco del Congreso Mundial de Psiquiatría de 2026, el cual proporcionará una plataforma para impulsar la publicación académica y la colaboración internacional.

También se han logrado avances sustanciales en educación. El Estudio Global de la WPA sobre Formación Psiquiátrica abordó las preguntas clave sobre qué elementos de la psiquiatría se imparten en las facultades de medicina de todo el mundo. El estudio recopiló datos de más de 100 países representados por las Sociedades Miembro de la WPA, proporcionando la visión global más completa de la psiquiatría en la formación médica hasta la fecha[3]. Examinó la estructura curricular, la exposición clínica y los desafíos de la formación, ofreciendo una base empírica para mejorar la educación y el desarrollo profesional.

Se han ofrecido numerosas oportunidades educativas presenciales en los Congresos Mundiales de Psiquiatría y otras reuniones científicas, todas ellas centradas en apoyar el desarrollo profesional y el intercambio internacional. El Comité de Educación y Publicaciones Científicas también ha impulsado un enfoque estructurado para el desarrollo profesional continuo, incluyendo la acreditación de las actividades educativas de la WPA, así como reuniones copatrocinadas, contribuyendo a la estandarización y el reconocimiento de la educación psiquiátrica de alta calidad.

Se han invertido importantes esfuerzos en el desarrollo del Portal Educativo de la WPA como infraestructura digital central para el aprendizaje electrónico global. La plataforma ofrece acceso multilingüe a cursos, recursos clínicos y materiales educativos, y continúa experimentando un desarrollo técnico y de contenido sustancial. La creación de este Portal requirió considerable tiempo, energía y coordinación. Su impacto total se hará más evidente a medida que se implemente por completo y se utilice de forma más generalizada.

El Comité de Educación y Publicaciones Científicas de la WPA ha estado muy activo durante el último trienio. Las iniciativas mencionadas demuestran que las publicaciones y las actividades educativas han generado recursos que pueden integrarse en las políticas y prácticas de salud mental a nivel mundial, al tiempo que establecen un sistema coherente para apoyar la formación global, la difusión del conocimiento y el desarrollo de capacidades.

Norbert Skokauskas[1,2], Gary Chaimowitz[3,4], Dina Aly El-Gabry[4-6], Andrea Fiorillo[4,7], Anusha Lachman[4,8], Ángeles López Geist[4,9], Paul Robertson[4,10], Hee Jeong Yoo[4,11], Bennett L. Leventhal[4,12]

[1]WPA Secretary for Education and Scientific Publications; [2]Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway; [3]McMaster University, Hamilton, ON, Canada; [4]WPA Committee on Education and Scientific Publications; [5]Ain Shams University, Cairo, Egypt; [6]United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates; [7]University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy; [8]Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa; [9]Asociación de Psiquiatras Argentinos, Argentina; [10]University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; [11]Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; [12]University of Chicago, Chicago, IL, USA

1. Skokauskas N, Chaimowitz G, El-Gabry DA et al. World Psychiatry 2024;23: 304-6.
2. Skokauskas N, Chaimowitz G, El-Gabry DA et al. World Psychiatry 2025;24: 453-4.
3. Skokauskas N, Chaimowitz G, El-Gabry DA et al. World Psychiatry 2025;24: 147-8.

DOI:10.1002/wps.70109

(Skokauskas N, Chaimowitz G, El-Gabry DA, Fiorillo A, Lachman A, Lopez Geist A et al. Education and publications in psychiatry: from strategy to implementation. World Psychiatry 2026;25:496–497)

Grupo de Interés Especial en Neuropsiquiatría de la WPA: trazando el camino hacia el futuro de la neuropsiquiatría

A medida que nuestra comprensión de la estructura y función cerebral continúa expandiéndose, la neuropsiquiatría se vuelve cada vez más relevante para la práctica psiquiátrica contemporánea. Por lo tanto, fue especialmente oportuna la aprobación por la Asamblea General de la WPA de un Grupo de Interés Especial en Neuropsiquiatría en el Congreso Mundial de Psiquiatría de 2023. Desde entonces, el interés en la neuropsiquiatría dentro de la comunidad psiquiátrica internacional ha seguido creciendo.

Sin embargo, no existe una definición universalmente aceptada de neuropsiquiatría. La Asociación Internacional de Neuropsiquiatría la define como un campo de la medicina que "se esfuerza por comprender la conducta anómala y los trastornos del comportamiento a partir de la interacción de factores neurobiológicos y psicosociales"[1]. Otros han propuesto que incluye la aplicación del conocimiento neurocientífico a la comprensión de las alteraciones en el pensamiento, la conducta o la emoción[2]. Una versión más amplia de esta postura es adoptada por los monistas neurofilosóficos, quienes sostienen que la mente es una propiedad emergente del cerebro y que todos los fenómenos mentales surgen de procesos neuronales. Desde esta perspectiva, "toda la psiquiatría es neuropsiquiatría".

Los pragmáticos han adoptado una visión diferente. El neuropsiquiatra pionero W.A. Lishman describió la neuropsiquiatría como "una amalgama de psiquiatría y neurología"[3]. A menudo se la considera situada en la frontera entre ambas disciplinas: un campo híbrido o un puente entre la psicopatología y la neuropatología. Esta formulación reconoce tanto la singularidad de la psiquiatría como de la neurología, así como la existencia de trastornos clínicos e intervenciones que requieren experiencia en ambas. Según esta visión, la psiquiatría y la neurología ocupan cada una sus propios territorios clínicos, con una zona intermedia que comprende trastornos que ninguna de las dos disciplinas puede abarcar por completo, y que constituye la neuropsiquiatría.

Sin embargo, definir la neuropsiquiatría únicamente en función de sus disciplinas de origen tiene limitaciones, ya que la frontera no es fija. Cambia a medida que avanza el conocimiento neurocientífico. La epilepsia y la neurosífilis son ejemplos históricos de trastornos que pasaron de la psiquiatría a la neurología con los avances en electroencefalografía y microbiología, respectivamente; la encefalitis autoinmune es un ejemplo más reciente. Esta frontera cambiante ilustra tanto las ventajas como las limitaciones de una definición puramente territorial. La memorable observación del neurólogo británico F. Walshe de que "la neuropsiquiatría es como la mula, sin orgullo de ascendencia ni esperanza de descendencia" refleja en parte esta identidad incómoda.

¿Cómo debería definirse, entonces, la neuropsiquiatría para nuestro Grupo de Interés Especial? Algunos de los debates mencionados resurgirán inevitablemente, pero se espera que el Grupo adopte un enfoque pragmático en lugar de centrarse en disputas definitorias. Esto probablemente implicará delimitar un territorio clínico, a la vez que se promueve un enfoque neuropsiquiátrico distintivo y un esfuerzo deliberado por integrar la neurociencia en la psiquiatría general.

A medida que la neuropsiquiatría se incorpora a la comunidad psiquiátrica como subdisciplina, una de sus primeras tareas es establecer una "base sólida" de trastornos que pueda considerar legítimamente propios[4]. Estos no deben ser simplemente afecciones con las que ni la psiquiatría ni la neurología se sientan cómodas. Más bien, deben incluir trastornos que requieran las habilidades clínicas y anamnésicas, y la tolerancia a la ambigüedad, características de la psiquiatría, junto con el empirismo y la objetividad propios de la neurología.

El síndrome de Tourette es un ejemplo de ello. Su manejo requiere competencia en trastornos del movimiento, junto con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de conducta, trastornos del estado de ánimo, discapacidades específicas del desarrollo, trastorno del espectro autista y trastornos del sueño. El tratamiento puede incluir farmacoterapia, terapia conductual, terapia familiar, asesoramiento genético y rehabilitación. Por lo tanto, un enfoque puramente neurológico o psiquiátrico probablemente sea insuficiente y podría pasar por alto los aspectos más importantes de la atención.

El reconocimiento de que la encefalitis autoinmune puede presentarse principalmente como un trastorno psiquiátrico ha incorporado otro grupo de trastornos al ámbito neuropsiquiátrico[5]. Esto se suma a los trastornos neurocognitivos; los síntomas psiquiátricos que ocurren en el contexto de afecciones neurológicas establecidas como la epilepsia, tumores cerebrales, desmielinización, lesiones cerebrales y trastornos del neurodesarrollo; afecciones neurológicas, como los trastornos del movimiento, que surgen en pacientes psiquiátricos, a menudo secundarios al uso de psicofármacos; y otros trastornos[6]. La reconceptualización neurocientífica de los trastornos de conversión y disociativos ha incorporado estas afecciones al ámbito neuropsiquiátrico, como trastornos de síntomas neurológicos funcionales.

Otra tarea de nuestro Grupo de Interés Especial es ayudar a definir con mayor claridad los fundamentos neurobiológicos de los trastornos psiquiátricos. Los neuropsiquiatras generalmente consideran inevitable el creciente fundamento neurobiológico de la psiquiatría y han mostrado un gran interés en desarrollar biomarcadores que mejoren la precisión diagnóstica. En esto, comparten puntos en común con los llamados psiquiatras biológicos. También existe la posibilidad de reconocer mejor el valor de los modelos neurocientíficos de las enfermedades mentales, incluso cuando estos no se traducen inmediatamente en vías de tratamiento específicas.

La neuroimagen, por ejemplo, aún no es diagnóstica en la mayoría de los contextos psiquiátricos, pero ha fortalecido los modelos basados en circuitos de los trastornos mentales, y la comprensión de estos modelos es importante en las formulaciones clínicas. En algunos casos, dicha comprensión también puede tener implicaciones para la prevención o el tratamiento.

La enfermedad de los pequeños vasos cerebrales ha surgido como un factor contribuyente, y en algunos casos un factor desencadenante, de varios trastornos psiquiátricos. Su reconocimiento puede ayudar a identificar factores de riesgo modificables para potencialmente ralentizar la progresión de dichos trastornos. La enfermedad subclínica de los pequeños vasos cerebrales es una patología muy prevalente en personas mayores, y nuestro Grupo de Interés Especial podría ser útil para resaltar su importancia y fomentar la elaboración de guías para su manejo en pacientes psiquiátricos[7].

Nuestro Grupo de Interés Especial planea dar mayor visibilidad a la neuropsiquiatría, no como un campo aparte, sino como una forma de enriquecer la práctica psiquiátrica general. Esto es importante, porque muchos psiquiatras ya atienden a pacientes con trastornos cognitivos, neurológicos, del desarrollo y otras formas de complejidad cerebral, y esto no hará más que aumentar con los avances en neurociencia. Por lo tanto, el Grupo participará en la formación no solo para incrementar el número de neuropsiquiatras, sino también para capacitar a los psiquiatras generales para abordar con confianza la complejidad que presentan muchos de sus pacientes.

Una iniciativa importante es el desarrollo de un Manual de Neuropsiquiatría Internacional electrónico interactivo, que se actualizará periódicamente. Este proyecto se está llevando a cabo en colaboración con la Asociación Internacional de Neuropsiquiatría. Nuestro Grupo también planea desarrollar un programa de enseñanza y formación, así como fomentar una mayor inclusión de temas neuropsiquiátricos en las conferencias de la WPA. El objetivo general es promover un enfoque neuropsiquiátrico del paciente en el que se preste la debida atención a los factores biológicos, psicológicos y socioambientales[8]. La intención es extender este enfoque a pacientes neurológicos y de medicina general, de modo que los determinantes y consecuencias psicológicas y sociales de la enfermedad puedan integrarse con la biología en el manejo del paciente.

Muchos avances recientes en el tratamiento psiquiátrico también se enmarcan de lleno en el ámbito neuropsiquiátrico. Los tratamientos de estimulación cerebral son intervenciones ya establecidas para pacientes psiquiátricos seleccionados, y el campo continúa expandiéndose mediante el desarrollo de otras técnicas de estimulación[9]. Los nuevos fármacos para trastornos neurocognitivos, como la enfermedad de Alzheimer, han generado un interés considerable. La deutetrabenazina y la valbenazina se han introducido para la discinesia tardía. En términos más generales, son muy prometedoras las terapias dirigidas a los trastornos mentales mediante avances en genética, biología de células madre e inmunología. La neuropsiquiatría está bien posicionada para ayudar a la psiquiatría a desenvolverse en este panorama terapéutico cada vez más complejo, y nuestro Grupo de Interés Especial tiene una importante contribución que hacer.

En conclusión, en un momento en que la psiquiatría se nutre cada vez más de la neurociencia, la neuropsiquiatría representa

tanto una necesidad clínica como una oportunidad intelectual. Al promover la educación, la colaboración y la curiosidad clínica, nuestro Grupo puede contribuir a que la neuropsiquiatría tenga mayor visibilidad en la práctica psiquiátrica convencional.

Perminder S. Sachdev
Centre for Healthy Brain Ageing, School of Clinical Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; Neuropsychiatric Institute, Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW, Australia

1. Sachdev P. In: Miyoshi K, Morimura Y, Maeda K (eds). Neuropsychiatric disorders. Tokyo: Springer, 2010:317-46.
2. Hurwitz TA. Can J Psychiatry 2004;49:155-6.
3. Lishman WA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:983-5.
4. Sachdev P. J Psychosom Res 2002;53:625-7.
5. Cabrera-Maqueda JM, Planagumà J, Guasp M et al. J Clin Invest 2025;135: e196507.
6. Ramirez-Bermudez J, Perez-Esparza R, Aguilar-Venegas LC et al. Rev Colomb Psiquiatr 2017;46(Suppl. 1):28-35.
7. Wardlaw JM, Debette S, Jokinen H et al. Eur Stroke J 2021;6:CXI-CLXII.
8. Trapp NT, Martyna MR, Siddiqi SH et al. Semin Neurol 2022;42:88-106.
9. Cline CC, Keller CJ. Am J Psychiatry 2026;183:169-79.

DOI:10.1002/wps.70111

(Sachdev PS. The WPA Neuropsychiatry Special Interest Group: charting the way forward for neuropsychiatry. World Psychiatry 2026;25:497–499)

Actualización sobre psiconeuroinmunoendocrinología

Desde su surgimiento como nueva disciplina científica, la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) ha impulsado una extensa investigación orientada a comprender las complejas relaciones entre los procesos psicológicos y los mecanismos neurobiológicos, con el objetivo final de mejorar las intervenciones terapéuticas en psiquiatría clínica.

Los avances más recientes en PNIE incluyen una amplia gama de estudios centrados en descubrir mecanismos moleculares de gran relevancia para la investigación psiquiátrica, como las cascadas de señalización inducidas por hormonas y neurotransmisores, que, a su vez, modulan la regulación transcripcional de genes específicos. Se sabe que varios de estos genes codifican citocinas, receptores, transportadores y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Un gran número de investigaciones se ha centrado en el BDNF como mediador central de la neuroplasticidad y la neurogénesis, procesos que desempeñan un papel fundamental en el mecanismo de acción de diversos antidepresivos.

Además, la investigación en PNIE se ha ampliado para comprender cómo los mecanismos epigenéticos contribuyen a la regulación transcripcional. Estos procesos contribuyen a determinar qué genes pueden activarse o inhibirse en respuesta a factores estresantes ambientales.

Varias líneas de investigación se han centrado en las asociaciones entre experiencias traumáticas en la infancia e interacciones gen × experiencia × desarrollo[1]. Más recientemente, la PNIE se ha centrado en comprender las asociaciones entre el estrés prenatal y los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, implicados en la regulación de la expresión génica en el feto. La metilación del ADN implica la adición de un grupo metilo a los residuos de citosina. El aumento de la metilación de las regiones promotoras se asocia con una disminución de la expresión génica, mientras que la disminución de la metilación se asocia con la activación de eventos transcripcionales.

Un importante conjunto de investigaciones se ha centrado en genes candidatos implicados en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA). Entre estos genes se encuentran *NR3C1*, que codifica el receptor de glucocorticoides (GR), y *FKBP5*, que codifica una proteína chaperona implicada en la regulación de la sensibilidad del GR. Recientemente se ha descrito la asociación entre el aumento de la metilación de estos genes y el estrés prenatal[2].

Otros genes candidatos importantes son *SLC6A4*, que codifica el transportador de serotonina (SERT), y el gen BDNF. Se ha observado un aumento de la metilación de estos genes en pacientes con depresión, lo que refleja una disminución de la neuroplasticidad y una desregulación de la señalización serotoninérgica[3].

Los microARN (miARN) son pequeñas cadenas de ARN no codificante, que pueden ejercer efectos reguladores sobre la expresión génica al unirse al ARNm en el citoplasma. Se ha descubierto que múltiples miARN están implicados en la regulación de la neuroplasticidad y los genes relacionados con las monoaminas en los trastornos del estado de ánimo. Algunos de ellos, como el miR-206, han demostrado modular la señalización del BDNF y la neuroplasticidad[4]. Se ha descubierto que otros miARN participan en la regulación postranscripcional del sistema serotoninérgico al actuar sobre diversos componentes moleculares, como el SERT y los receptores de serotonina, influyendo así en la disponibilidad sináptica de serotonina[5].

Otra área de investigación prometedora ha sido el desarrollo de nuevas estrategias psicofarmacológicas para el tratamiento de la depresión posparto (DPP). En este sentido, los neuroesteroides son moléculas sintetizadas en el cerebro que modulan la excitabilidad neuronal mediante interacciones con receptores de neurotransmisores, en particular el receptor GABA-A. El neuroesteroide más relevante es la alopregnanolona, que actúa como modulador alostérico positivo del receptor GABA-A, produciendo una inhibición neuronal generalizada y ejerciendo un efecto inhibitorio sobre la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta acción restablece la retroalimentación negativa del eje HPA y reduce la hipercortisolemia observada en el estrés crónico y la depresión.

La alopregnanolona se ha asociado con un aumento en la expresión del BDNF, promoviendo la neuroplasticidad y la neurogénesis hipocampal. Durante el embarazo, los niveles de alopregnanolona aumentan considerablemente, pero disminuyen drásticamente después del parto, lo que conlleva una reducción de la modulación GABAérgica y un aumento de la excitabilidad neuronal, asociados a los síntomas de ansiedad y depresión característicos de la DPP.

La elucidación de estos mecanismos neuroendocrinos condujo al desarrollo de la brexanolona, una formulación sintética de alopregnanolona, aprobada en 2019 por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU para el tratamiento de la DPP por vía intravenosa[6]. Más recientemente, esto condujo al desarrollo de la zuranolona, otro análogo sintético de la alopregnanolona, que fue aprobado en 2023 para el tratamiento de la DPP[7] y que actualmente se está investigando por su potencial uso terapéutico en la depresión resistente al tratamiento.

Los avances recientes en PNIE también se han centrado en el concepto de "indefensión aprendida", reconocido como un factor clave en el origen y desarrollo de la depresión, aportando valiosas perspectivas sobre los mecanismos neurobiológicos y los procesos

psicológicos implicados. Más recientemente, se ha propuesto la noción de "controlabilidad aprendida" como una extensión y contraparte funcional de dicho concepto. Este marco ha permitido una caracterización más detallada de los mecanismos neurobiológicos y psicológicos subyacentes a la capacidad de controlar el estrés, que constituye la base de la resiliencia.

Estos hallazgos pueden proporcionar recursos importantes para el desarrollo de nuevos enfoques para el tratamiento de diversas afecciones clínicas. El marco de la "controlabilidad aprendida" no solo perfecciona nuestra comprensión de la vulnerabilidad al estrés, sino que también establece un puente integrador entre los niveles psicológico, neuronal, inmunitario y endocrino, guiando el desarrollo de enfoques terapéuticos personalizados. Nuestra Sección de Psiconeuroendocrinología de la WPA contribuye a esta línea de investigación[8].

La Sección participa activamente en la WPA, contribuyendo al desarrollo científico y académico de la Asociación a nivel mundial[9,10]. Participamos regularmente en Congresos Mundiales y organizamos Simposios anuales de la Sección. En el Congreso Mundial celebrado en México en 2024, impartimos una conferencia sobre "Psiconeuroendocrinología: Estado del Arte y Estado de la Ciencia". En el Congreso Mundial celebrado en Praga en 2025, presentamos los avances recientes en la prevención del suicidio, basados en nuestra investigación con estrategias basadas en la estimulación magnética transcraneal.

Durante el último año, nuestra Sección creció hasta alcanzar los 125 miembros, procedentes de 28 países diferentes. Además del Congreso Mundial, presentamos simposios en diversos encuentros científicos, como los de la Asociación Argentina de Psiquiatría en octubre de 2024 y 2025. Asimismo, organizamos actividades académicas para nuestros miembros, incluido un curso online en español sobre PNIE, en colaboración con la Fundación Internacional para el Desarrollo de las Neurociencias (FIDN).

Actualmente estamos organizando nuestras actividades para el próximo año, que incluyen un curso más completo con actualizaciones sobre PNIE en español, en colaboración con la FIDN, que contará con 12 ponentes de diferentes países, todos ellos miembros de nuestra Sección. Además, estamos organizando un curso completo sobre PNIE en inglés, que contará con ponentes destacados, todos ellos miembros de nuestra Sección.

En resumen, la PNIE proporciona un marco integrador que abarca múltiples niveles de organización humana, desde mecanismos moleculares y celulares hasta procesos cognitivos, emocionales y conductuales. Su perspectiva transdisciplinaria permite una comprensión integral de las interacciones dinámicas entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario, y su diálogo continuo con la experiencia subjetiva y el contexto ambiental. De cara al futuro, la PNIE tiene el potencial de guiar el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas innovadoras que integren las dimensiones biológicas y psicológicas en la psiquiatría clínica. Nuestra Sección contribuye activamente a estos avances.

Gustavo E. Tafet[1], Charles B. Nemeroff[2]
[1]Department of Psychiatry, Texas A&M University, College Station, TX, USA; [2]Department of Psychiatry, University of Texas at Austin, Austin, TX, USA

1. Teicher MH, Gordon JB, Nemeroff CB. Mol Psychiatry 2022;27:1331-8.
2. Dieckmann L, Czamara D. Clin Epigenetics 2024;16:20.
3. Zhu JH, Bo HH, Liu BP et al. J Affect Disord 2023;327:439-50.
4. Zheng YB, Jin X. Int J Neuropsychopharmacol 2024;27:pyae039.
5. Kawatake-Kuno A, Murai T, Uchida S. Front Mol Neurosci 2021;14:708004.
6. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R et al. Lancet 2018;392:1058-70.
7. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B et al. Am J Psychiatry 2023;180:668-75.
8. Tafet GE, Ortiz Alonso T. Front Psychiatry 2025;16:1600165.
9. Wasserman D. World Psychiatry 2024;23:165-6.
10. Wasserman D, Iosue M, Avan A et al. World Psychiatry 2025;24:452-3.

DOI:10.1002/wps.70061

(Tafet GE, Nemeroff CB. Update on psychoneuroimmunoendocrinology. World Psychiatry 2026;25:499–500)