

20 DE FEBRERO 2026

TOP 10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA
DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN
LAS ÁREAS PRINCIPALES
DE LA PSIQUIATRÍA

12^a

EDICIÓN

MASS+

MARKETING AID SYSTEMS & SERVICES S.L.

MASS (Marketing Aid Systems & Services S.L.)
Gomis, 34 E-08023 Barcelona / Tel 931 596 200
secretaria@massconsultoria.com

REUNIÓN CIENTÍFICA

FORMATO PRESENCIAL / STREAMING

FECHA: 20/02/2026 de 9:00 a 18:30

SEDE: Sala de conferencias Materno-Infantil
del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.
Avenida de Córdoba, S/N - 28041 MADRID

COORDINADORES

LUIS F. AGÜERA (Psiquiatra. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid).

VICTOR PÉREZ (Psiquiatra. Hospital del Mar. Barcelona).

Con la colaboración de:



ACTIVIDAD ACREDITADA



REQUISITOS DE ACREDITACIÓN

Se controlará el tiempo de asistencia presencial o virtual a la jornada. Los certificados acreditados se expedirán a aquellas personas cuya asistencia haya superado el 80% del tiempo de duración de la reunión y que además hayan cumplimentado el cuestionario de opinión.

Accede al formulario con el código QR o en el siguiente enlace:
<https://evaluar.top10psiquiatria.es>



TOP 10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

ACTIVIDAD DE 8 HORAS LECTIVAS

PROGRAMA CIENTÍFICO

8:55	Presentación	<i>Luis F. Agüera - Víctor Pérez</i>
9:00	Etiología y dianas terapéuticas	<i>Ana M. González Pinto</i>
9:35	T Bipolar	<i>Eduard Vieta</i>
10:10	Ansiedad y TOC	<i>José Manuel Menchón</i>
10:45	Psicosexualidad	<i>Ángel Luis Monteo</i>
11:20	CAFÉ	
11:50	Esquizofrenia	<i>José Manuel Olivares</i>
12:25	Depresión	<i>Javier de Diegojo</i>
13:00	Conferencia magistral: Trastornos de la conducta alimentaria: más allá de la ingesta	<i>Marina Díaz Marsá</i>
14:00	Adicciones y Patología Dual	<i>Marta Torrens</i>
14:35	ALMUERZO	
15:35	Infanto-Juvenil	<i>Covadonga Martínez</i>
16:10	Psicofarmacología	<i>Esther Berrocoso</i>
16:45	Psicogeriatría	<i>Manuel Martin</i>
17:20	T Personalidad	<i>José Luis Carrasco</i>
17:55	Concurso de posters. Premios	<i>Luis F. Agüera - Víctor Pérez</i>
18:10	Conclusiones	<i>Luis F. Agüera - Víctor Pérez</i>
18:30	Fin de reunión	

TOP 10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

ÍNDICE

Presentación	07
1 Etiología y dianas terapéuticas	09
2 Trastorno bipolar	21
3 Ansiedad y TOC	37
4 Psicosexualidad	49
5 Esquizofrenia	61
6 Depresión	69
7 Trastornos de la conducta alimentaria: más allá de la ingesta	85
8 Adicciones y Patología dual	93
9 Infanto-Juvenil	143
10 Psicofarmacología	105
11 Psicogeriatría	119
12 Trastornos de la Personalidad	131

Un año más y tras el éxito continuado de las ediciones anteriores, presentamos la 12ª edición de **TOP10PSIQUIATRÍA**.

Se trata de una nueva ocasión de asistir a una puesta al día de los últimos avances producidos en las áreas más relevantes de la Psiquiatría, seleccionados y comentados por psiquiatras de reconocido prestigio, máximos expertos en cada área, con amplia experiencia docente e investigadora. Los ponentes revisan la información disponible y seleccionan las 10 noticias más importantes de su área en el último año. Todos ellos también trabajan con pacientes y explican la aplicación de las novedades a la práctica clínica.

TOP10PSIQUIATRÍA es la forma más fácil y operativa de revisar de forma crítica e independiente la enorme cantidad de información científica proveniente de muy diversas fuentes que, como psiquiatras clínicos, nos resulta cada vez más difícil de seguir e incorporar a nuestra práctica.

La reunión permite el debate de las novedades con los asistentes, que también recibirán todo el material aportado por los ponentes (abstracts de los artículos, comentarios, noticias, presentaciones, etc.). Una vez concluida la reunión, se podrá acceder a todas las presentaciones filmadas, de forma gratuita solo para los asistentes registrados.

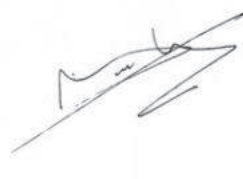
TEMA ESPECIAL DEL AÑO: Como en ediciones anteriores, este año hemos incorporado el tema especial del año que se añade a los temas habituales. En esta ocasión contaremos con una ponencia sobre “Trastornos de la conducta alimentaria” a cargo de la Dra. Marina Díaz.

Te esperamos en esta reunión de trabajo, abierta a todos los psiquiatras, que tiene como objetivo el intercambio dinámico de información orientada hacia el progreso en el manejo de nuestros pacientes.

Coordinadores:



Dr. Luis F. Agüera



Dr. Víctor Pérez

TOP10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

1 | ETIOLOGÍA Y DIANAS TERAPÉUTICAS

ANA GONZÁLEZ-PINTO

PSIQUIATRA. JEFE DE SERVICIO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ALAVA.
CATEDRÁTICA DE PSIQUIATRÍA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO.

1. *Grotzinger AD, Mapping the genetic landscape across 14 psychiatric disorders. Nature. 2025 Dec 10. doi: 10.1038/s41586-025-09820-3. Epub ahead of print. PMID: 41372416.*

14 trastornos psiquiátricos de aparición en la infancia y la edad adulta (1.056.201 casos). Utilizando datos de asociación genética de variantes comunes, identificamos y caracterizamos cinco factores genómicos subyacentes que explicaban la mayor parte de la variación genética de los trastornos individuales (alrededor del 66 % en promedio) y se asociaron con 238 loci pleiotrópicos. Los dos factores definidos por (1) esquizofrenia y trastornos bipolares (factor SB); y (2) la depresión mayor, el trastorno de estrés postraumático y la ansiedad (factor internalizante) mostraron altos niveles de superposición poligénica y correlación genética local y muy pocos loci específicos del trastorno. La señal genética compartida en los 14 trastornos se enriqueció para procesos biológicos amplios (por ejemplo, la regulación transcripcional), mientras que se compartieron vías más específicas a nivel de factores individuales. La señal genética compartida a través del factor SB se enriqueció sustancialmente en genes expresados en neuronas excitadoras, mientras que el factor internalizante se asoció con la biología de los oligodendrocitos.

2. *Popovic D, Multivariate Brain-Blood Signatures in Early-Stage Depression and Psychosis. JAMA Psychiatry. 2025 Dec 17:e253803. Doi10.1001/jamapsychiatry.2025.3803. Epub ahead of print. PMID: 41405910; PMCID: PMC12712837.*

La inflamación está cada vez más implicada en la fisiopatología del estado de ánimo y los trastornos psicóticos. La integración de biomarcadores sanguíneos e imágenes cerebrales puede ayudar a descubrir vías mecanicistas y guiar intervenciones específicas. El estudio multicéntrico PRONIA se realizó con un período de seguimiento de hasta 36 meses; El estudio incluyó personas con depresión de aparición reciente (ROD, n = 163) o psicosis (ROP, n = 177) o estados clínicos de alto riesgo de psicosis (CHR-P, n = 172), todos con exposición mínima a la medicación, e individuos de control sanos (HC) (n = 166). La clasificación de vectores evaluó los predictores psicosociales y neurocognitivos de la expresión de biomarcadores mediante validación cruzada anidada repetida. Se identificaron cuatro señales. Una señal de psicosis ($\rho = 0,27$; $P = 0,002$) diferenció la ROP de la CHR-P con IL-6 elevada, TNF- α y PCR reducida, junto con cambios de GMV en los circuitos corticotalámicos. Una señal de depresión ($\rho = 0,19$; $P = 0,02$) diferenció a ROD de los individuos HC con reducciones elevadas de IL-1 β , IL-2, IL-4, S100B y BDNF y GMV en las regiones límbicas. Las características psicosociales, incluido un patrón diferencial de trauma infantil, predijeron tanto las señales de psicosis

(precisión equilibrada [BAC] = 67,2%) como de depresión (BAC = 78,0%). El rendimiento cognitivo predijo sólo la señal de la psicosis (BAC = 65,1%).

3. Wiström ED, Dissecting the genetic relationship between severe mental disorders and autoimmune diseases. Brain Behav Immun. 2025 Dec 28;133:106249. doi: 10.1016/j.bbi.2025.106249. Epub ahead of print. PMID: 41468944.

Los trastornos mentales graves se han relacionado con la disfunción del sistema inmunológico. Si bien se ha sugerido una asociación genética entre los trastornos mentales y las enfermedades autoinmunes, su relación genética aún no se comprende completamente.

Utilizando un conjunto complementario de análisis estadísticos, llevamos a cabo una investigación exhaustiva de la arquitectura genética entre los trastornos mentales graves (depresión mayor (DM), trastorno bipolar (BD) y esquizofrenia (SCZ)) y siete enfermedades autoinmunes (tiroiditis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide y diabetes tipo 1), que involucraron un total de 667,518 casos de 10 estudios de asociación de todo el genoma. Mientras que la DM se correlacionó genéticamente positivamente con cinco enfermedades autoinmunes, BD y SCZ solo se correlacionaron positivamente con la E Inflamatoria Intestinal, lo que sugiere diferencias en la señal genética compartida con la autoinmunidad en todos estos trastornos mentales. Se estimó que una fracción considerable de las variantes genéticas que influyen en las enfermedades autoinmunes (rango 17,1-88,4 %) se superponen con los trastornos mentales; sin embargo, esto constituye sólo una pequeña parte de las variantes genéticas que influyen en los trastornos mentales más poligénicos. Finalmente, identificamos 172 loci genéticos que afectan conjuntamente a los trastornos mentales y las enfermedades autoinmunes, implicando tanto el metabolismo de los lípidos como la señalización del TNF. En conclusión, MD, BD y SCZ tienen una superposición genética pequeña pero distinta con las enfermedades autoinmunes, lo que puede informar nuevos posibles objetivos inmunológicos para el tratamiento de enfermedades mentales.

4. Antal BB,. Brain aging shows nonlinear transitions, suggesting a midlife “critical window” for metabolic intervention. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Mar 11;122(10):e2416433122. doi: 10.1073/pnas.2416433122. Epub 2025 Mar 3. PMID: 40030017; PMCID: PMC11912423.

Comprender los factores clave del envejecimiento cerebral es esencial para una prevención y tratamiento eficaces de las enfermedades neurodegenerativas. Aquí, integramos el cerebro humano y datos fisiológicos para investigar los mecanismos subyacentes. Los análisis de resonancia magnética funcional en cuatro grandes conjuntos de datos (con un total de 19.300 participantes) muestran que las redes cerebrales no sólo se desestabilizan a lo largo de la vida, sino que lo hacen a lo largo de una trayectoria no lineal, con “hitos” temporales consistentes de envejecimiento cerebral que comienzan en la mediana edad (40 años). La comparación de biomarcadores metabólicos, vasculares

e inflamatorios implica que la homeostasis de la glucosa desregulada es el mecanismo impulsor de estas transiciones. La correlación entre los patrones regionalmente heterogéneos de envejecimiento y la expresión genética del cerebro respalda aún más estos hallazgos, implicando selectivamente a GLUT4 (transportador de glucosa dependiente de insulina) y APOE (proteína transportadora de lípidos). En particular, MCT2 (un transportador de cetonas neuronal, pero no glial) surge como un posible factor de contraataque al facilitar la absorción de energía de las neuronas independientemente de la insulina. De acuerdo con estos resultados, un estudio intervencionista de 101 participantes muestra que las cetonas exhiben efectos sólidos en la reestabilización de las redes cerebrales, maximizados entre los 40 y los 60 años, lo que sugiere una “ventana crítica” en la mediana edad para una intervención metabólica temprana.

5. Ravndal A. Sex differences in healthy brain aging are unlikely to explain higher Alzheimer’s disease prevalence in women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Oct 21;122(42):e2510486122. doi: 10.1073/pnas.2510486122. Epub 2025 Oct 13. PMID: 41082658; PMCID: PMC12557495.

Dado que la enfermedad de Alzheimer (EA) se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres, comprender el papel del sexo se ha convertido en una prioridad clave en la investigación de la EA. Sin embargo, a pesar de que el envejecimiento es el principal factor de riesgo de la EA, todavía no está claro si hombres y mujeres difieren en la magnitud del deterioro cerebral con la edad. Utilizando 12,638 imágenes de resonancia magnética cerebral longitudinales de 4,726 participantes de entre 17 y 95 años en 14 cohortes, examinamos las diferencias sexuales en los cambios estructurales del cerebro a lo largo del tiempo, controlando las diferencias en el tamaño de la cabeza. Los hombres mostraron un mayor deterioro del grosor cortical (GC) en las regiones cuneus, lingual, parahipocampal y pericalcarina; disminución del área superficial en las regiones fusiforme y postcentral; y en adultos mayores, un mayor deterioro subcortical en el caudado, núcleo accumbens, putamen y pálido. En contraste, las mujeres solo mostraron un mayor descenso en el área superficial en las regiones de los pliegues del surco temporal superior y una mayor expansión ventricular en adultos mayores. Estos resultados sugieren que las diferencias por sexo en el deterioro cerebral relacionado con la edad probablemente no contribuyen a la mayor prevalencia de diagnóstico de Alzheimer en mujeres, lo que requiere investigar explicaciones alternativas.

6. Farhana F. Postmenopausal sarcopenia and Alzheimer’s disease: The interplay of mitochondria, insulin resistance, and myokines. Neurosci Biobehav Rev. 2026 Jan;180:106501. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106501. Epub 2025 Nov 29. PMID: 41325816.

A medida que aumenta la esperanza de vida, los deterioros cognitivos como la enfermedad de Alzheimer (EA) generan problemas serios para los adultos mayores. Las mujeres, independientemente de su etnia y grupo de edad, se ven afectadas de manera desproporcionada, representando dos tercios de los casos de EA, y las mujeres posmenopáusicas representan más del 60 % de las afectadas.

tadas. La sarcopenia, definida por la reducción gradual de la masa muscular esquelética, la fuerza y las actividades físicas, se correlaciona cada vez más con un mayor riesgo de deterioro cognitivo en mujeres posmenopáusicas. El descenso hormonal relacionado con la menopausia (particularmente la pérdida de estrógenos) y el envejecimiento contribuyen a la sarcopenia, caracterizada por disfunción mitocondrial del músculo, estrés oxidativo e resistencia a la insulina. Esta reducción de la masa muscular y la capacidad funcional impulsada por la sarcopenia disminuye además la producción de miocinas (por ejemplo, BDNF, irisina), perjudicando la proliferación neuronal, la neurogénesis adulta y el aprendizaje/memoria espacial. Estos cambios fisiopatológicos muestran un vínculo contribuyente entre la sarcopenia y la progresión a la EA en mujeres posmenopáusicas. Esta revisión es única en cuanto discute la interacción triangular entre la menopausia, la sarcopenia y la enfermedad de Alzheimer, ofreciendo un marco mecánico integrado que vincula la disminución hormonal, la pérdida de masa muscular y la neurodegeneración. Nuestro objetivo es aclarar las causas fisiopatológicas detrás del eje músculo-cerebro y sugerir enfoques de tratamiento viables para enlentecer la sarcopenia y el deterioro cognitivo en mujeres posmenopáusicas basados en la evidencia actual. La formulación de estrategias específicas para mejorar la calidad de vida y reducir los gastos en salud en esta población en expansión depende del avance en la comprensión de esta compleja interconexión entre menopausia, sarcopenia y cognición.

7. O'Connell KS, Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder. *Nature*. 2025 Mar;639(8056):968-975. doi: 10.1038/s41586-024-08468-9. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39843750; PMCID: PMC12163093.

El trastorno bipolar es uno de los principales factores que contribuyen a la carga mundial de enfermedad. A pesar de su alta heredabilidad (60-80%), la mayoría de los determinantes genéticos subyacentes siguen siendo desconocidos. Analizamos datos de participantes de ascendencia europea, asiática oriental, afroamericana y latina (n = 158.036 casos con trastorno bipolar, 2,8 millones de controles), combinando muestras clínicas, comunitarias y autodeclaradas. Identificamos 298 loci significativos a nivel genómico en el metanálisis multiancestral, lo que supone un aumento de cuatro veces respecto a hallazgos previos, e identificamos una asociación específica de ascendencia en la cohorte asiática oriental. La integración de los resultados del mapeo fino y otros enfoques de mapeo de variantes a genes identificó 36 genes creíbles en la etiología del trastorno bipolar. Los genes priorizados mediante el mapeo fino se enriquecieron para detectar variaciones ultrarraras de sentido erróneo y truncamiento de proteínas perjudiciales en casos de trastorno bipolar, lo que destaca la convergencia de señales de variantes comunes y raras. Informamos de diferencias en la arquitectura genética del trastorno bipolar según la fuente de información del paciente y el subtipo de trastorno bipolar (tipo I o tipo II). Diversos análisis implican tipos celulares específicos en la fisiopatología del trastorno bipolar, incluyendo las interneuronas GABAérgicas y las neuronas espinosas medianas. En conjunto, estos análisis proporcionan información adicional sobre la arquitectura genética y las bases biológicas del trastorno bipolar.

8. Placini F, Bargnesi F, Di Cicco D, Rinaldi D, Balestra S, Berloffia S, Viglione V, Fantozzi P, Tolomei G, Schirone G, Milone A, Masi G, Sesso G. Extended-Release Lithium Sulfate in Adolescents with Bipolar Disorder: Results from a Longitudinal Prospective Cohort Study. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2025 Feb;35(1):37-48. doi: 10.1089/cap.2024.0092. Epub 2024 Nov 26. PMID: 39607264.

OBJETIVOS: El trastorno bipolar (TB) en la adolescencia a menudo se asocia con conductas de riesgo, autolesiones no suicidas (ANS) e ideación suicida. Los sales de litio representan la primera opción para el TB en jóvenes para manejar los síntomas maníacos y prevenir tanto las recaídas maníacas como las depresivas. Nuestro estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia y tolerabilidad del sulfato de litio de liberación prolongada (ERLS) en jóvenes con TB. Métodos: Se llevó a cabo un estudio de intervención con perspectiva longitudinal en una sola cohorte de 36 pacientes con TB de 12 a 17 años tratados con ERLS y seguidos durante 1 año. El ERLS se titró hasta alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas durante los 3 meses previos a la visita basal (T0). Luego, los pacientes realizaron cinco visitas de seguimiento a los 1, 2, 3, 5 y 11 meses y se les administró una batería de cuestionarios y entrevistas evaluadas por ellos mismos y por sus padres para evaluar, en cada momento, los efectos secundarios relacionados con ERLS, los síntomas maníacos y depresivos, la desregulación emocional (DE), las ANS y la suicidabilidad, y agresividad ($\beta = -0,0031$; adj-p $< 0,0001$), ED ($\beta = -0,0002$; adj-p = 0,0497) e ideación suicida no estructurada ($\beta = -0,0058$; adj-p = 0,0340). Temblor distal fino, aumento de la sed y diuresis estuvieron entre los efectos secundarios más reportados. Conclusiones: Los hallazgos del presente estudio respaldan el uso de ERLS como un agente eficaz y bien tolerado para el manejo del TD en jóvenes, con un efecto beneficioso sobre los síntomas graves asociados, incluyendo autolesiones no suicidas e ideación suicida.

9. Lång U,. Doxycycline Use in Adolescent Psychiatric Patients and Risk of Schizophrenia: An Emulated Target Trial. Am J Psychiatry. 2026 Feb 1;183(2):124-133. doi: 10.1176/appi.ajp.20240958. Epub 2025 Nov 5. PMID: 41190738.

Objetivo:. Los autores plantearon la hipótesis de que los pacientes psiquiátricos adolescentes expuestos a la doxiciclina, un antibiótico con supuestas propiedades neuroprotectoras, tendrían un menor riesgo de desarrollar esquizofrenia.

MÉTODOS: Este fue un ensayo emulado utilizando datos del registro de salud nacional de Finlandia sobre todos los individuos nacidos entre 1987 y 1997 que asistieron a servicios psiquiátricos adolescentes entre los 13 y 18 años y que habían usado algún antibiótico. Se realizó un seguimiento de los individuos desde la primera prescripción de antibiótico dispensada hasta los 30 años de edad. El resultado principal fue el diagnóstico de esquizofrenia registrado. Se utilizó la g-fórmula para estimar el riesgo de esquizofrenia según los niveles de exposición a doxiciclina (dosis acumulativa de uso de doxiciclina: sin uso de doxiciclina; uso bajo, 1,499 mg; uso medio, 1,500–2,999 mg; uso alto, $\geq 3,000$ mg) durante el seguimiento.

RESULTADOS: Un total de 56,395 individuos habían asistido a servicios psiquiátricos para adolescentes y habían usado antibióticos; de estos, 16,189 (28.7%) habían usado doxiciclina. El riesgo de esquizofrenia después de 10 años de seguimiento fue del 2.1% (IC del 95%=1.9, 2.3) para

los individuos que habían usado antibióticos diferentes a la doxiciclina. En comparación, el riesgo de esquizofrenia a los 10 años fue significativamente menor en pacientes psiquiátricos adolescentes tratados con doxiciclina (dosis acumulativa baja: 1.4%, razón de riesgo=0.70, IC del 95%=0.48, 0.85; dosis acumulativa media: 1.4%, razón de riesgo=0.65, IC del 95%=0.25, 1.04; dosis acumulativa alta: 1.5%, razón de riesgo=0.70, IC del 95%=0.43, 0.97).

CONCLUSIONES: Estos hallazgos plantean la posibilidad tentativa pero emocionante de que el tratamiento con doxiciclina pueda reducir el riesgo de esquizofrenia en pacientes psiquiátricos adolescentes.

10. Siskind D, Efficacy and safety of semaglutide versus placebo for people with schizophrenia on clozapine with obesity (COaST): a phase 2, multi-centre, participant and investigator- blinded, randomised controlled trial in Australia. *Lancet Psychiatry*. 2025 Jul;12(7):493-503. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00129-4. PMID: 40506208.

ANTECEDENTES: Las personas con esquizofrenia tienen una reducción de 16 a 20 años en la expectativa de vida, principalmente debido a enfermedades cardiometabólicas. La clozapina, el antipsicótico más eficaz para la esquizofrenia resistente al tratamiento, se asocia con aumento de peso y disfunción metabólica. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, incluyendo la semaglutida, contribuyen a una pérdida de peso significativa en la población general, pero su efecto y perfil de seguridad en personas con esquizofrenia aún se desconocen. Evaluamos la eficacia y seguridad de la semaglutida para la reducción de peso en individuos con esquizofrenia que estaban prescritos con clozapina.

MÉTODOS: COaST fue un ensayo australiano aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, independiente del apoyo de la industria farmacéutica. Los pacientes cumplieron con los criterios de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, se les prescribió clozapina durante 18 semanas o más, tenían un IMC de al menos 26 kg/m² y habían tenido un aumento o pérdida de peso corporal inferior al 5 % en los 3 meses anteriores.

EL RESULTADO principal fue el cambio porcentual del peso corporal, analizado mediante un modelo mixto para medidas repetidas, a las 36 semanas después de la evaluación inicial. Todos los investigadores y participantes ignoraban la asignación del medicamento. Las medidas secundarias incluyeron las concentraciones de clozapina y norclozapina y los síntomas de psicosis medidos mediante la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS). Se evaluaron 166 individuos para determinar su elegibilidad, 135 fueron excluidos y los 31 restantes fueron asignados aleatoriamente al grupo de semaglutida (n=15) o al grupo de control (n=16). Se incluyeron 21 hombres y 10 mujeres en el estudio, con una edad media de 38,9 años (rango 21–58). Todos los participantes asignados a cada grupo se incluyeron en el análisis del resultado primario. El 84% de los participantes eran blancos, el 7% procedían del subcontinente indio, el 3% eran asiáticos (excluyendo los del subcontinente indio), el 3% eran aborígenes australianos o isleños del estrecho de Torres, y el 3% eran maoríes de Nueva Zelanda o isleños del Pacífico. El reclutamiento comenzó el 30 de agosto de 2022 y se suspendió en junio de 2024 antes de alcanzar el número previsto de 80 participantes debido a la no disponibilidad del producto en investigación. En la semana 36, la semaglutida produjo una reduc-

1 | ETIOLOGÍA Y DIANAS TERAPÉUTICAS

ción de peso corporal del 13,88% (EE 0,90) en comparación con el 0,42% (EE 0,93) para el placebo (diferencia entre grupos: -13,46%; $p < 0,0001$). No se observaron diferencias en las concentraciones de clozapina o norclozapina ni en las puntuaciones de PANSS. Semaglutida fue bien tolerada, sin eventos adversos graves que se consideraran relacionados con el tratamiento, y con bajas tasas de estreñimiento.

INTERPRETACIÓN: Semaglutida condujo a una pérdida de peso significativamente mayor que el placebo en este pequeño ensayo, sin afectar los síntomas psicóticos ni las concentraciones de clozapina. Semaglutida parece ser segura y bien tolerada en esta población. Estos hallazgos alentadores resaltan la necesidad de ensayos confirmatorios más amplios.

TOP10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

2 | TRASTORNO BIPOLAR

EDUARD VIETA

JEFE DEL SERVICIO DE PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA, HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA. CATEDRÁTICO DE PSIQUIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA. JEFE DE GRUPO DE INVESTIGACIÓN DEL IDIBAPS Y DEL CIBERSAM.

Durante 2025 se han publicado diversos estudios que aportan novedades en el campo de los trastornos bipolares. Hemos elegido 10 artículos que representan avances sustanciales en la comprensión global de la enfermedad, y especialmente en su tratamiento.

En primer lugar, hemos seleccionado una revisión muy completa y actualizada sobre el subtipo II del trastorno bipolar, publicada en *World Psychiatry*.

1. Berk M, Corrales A, Trisno R, Dodd S, Yatham LN, Vieta E, McIntyre RS, Suppes T, Agustini B. Bipolar II disorder: a state-of-the-art review. *World Psychiatry*. 2025 Jun;24(2):175-189. doi: 10.1002/wps.21300. PMID: 40371769; PMCID: PMC12079553.

El trastorno bipolar II (TB-II) está actualmente identificado tanto por el DSM-5 como por la CIE-11 como un subtipo distinto de trastorno bipolar, definido por al menos un episodio depresivo y al menos un episodio hipomaniaco, sin antecedentes de manía. A pesar de su prevalencia e impacto, la literatura sobre el BD-II sigue siendo relativamente escasa. Este artículo ofrece una visión completa de la investigación disponible y el debate actual sobre el trastorno, incluyendo sus criterios diagnósticos, presentaciones clínicas, comorbilidades, epidemiología, factores de riesgo y estrategias de tratamiento. Los pacientes con TB-II suelen presentar episodios depresivos recurrentes, que superan en número a los episodios hipomaniacos en una proporción de 39:1. Por ello, la condición suele diagnosticarse erróneamente como trastorno depresivo mayor y tratarse con monoterapia antidepresiva, lo que puede empeorar su pronóstico. El reconocimiento del TB-II se complica aún más por la superposición de sus síntomas con otros trastornos, en particular el trastorno límite de la personalidad. Aunque el TB-II suele percibirse como una forma menos grave de trastorno bipolar, la evidencia sugiere un deterioro funcional y cognitivo significativo, acompañado de un mayor riesgo de conducta suicida, incluyendo una tasa de suicidio consumado al menos equivalente a la observada en el trastorno bipolar I (TB-I). Las comorbilidades psiquiátricas, en particular los trastornos de ansiedad y consumo de sustancias, son comunes. El trastorno se asocia con una alta prevalencia de numerosas comorbilidades físicas, con un riesgo particularmente alto de enfermedades cardiovasculares comórbidas. Se han identificado diversos factores de riesgo genéticos y ambientales. Se están estudiando la inflamación, la desregulación del ritmo circadiano y la disfunción mitocondrial como posibles mecanismos fisiopatológicos. Las guías actuales de tratamiento, a menudo extrapoladas a partir de la investigación sobre el TB-I y la depresión, pueden no abordar completamente los aspectos únicos del TB-II. No obstante, hay evidencia sustancial que respalda el valor de algunos tratamientos farmacológicos —principalmente

estabilizadores del ánimo y antipsicóticos atípicos— complementados con psicoeducación, terapia cognitivo-conductual o terapia interpersonal y de ritmo social, e intervenciones en el estilo de vida. La investigación adicional sobre el BD-II debería ser una prioridad, para refinar los criterios diagnósticos, identificar factores de riesgo potencialmente modificables y desarrollar intervenciones específicas.

ETIOPATOGENIA

En este apartado este año destacamos un avance trascendental, que se ha publicado en la prestigiosa revista Nature, y que cuenta con autores españoles dentro de un amplio grupo de autores internacionales. Es el estudio de asociación genética más amplio de la historia y abre la vía a comprender mejor la neurobiología de la enfermedad y a nuevos estudios de dianas terapéuticas.

2. O'Connell KS, Koromina M, van der Veen T, Boltz T, David FS, Yang JMK, Lin KH, Wang X, Coleman JRI, Mitchell BL, McGrouther CC, Rangan AV, Lind PA, Koch E, Harder A, Parker N, Bendl J, Adorjan K, Agerbo E, Albani D, Alemany S, Alliey-Rodriguez N, Als TD, Andlauer TFM, Antoniou A, Ask H, Bass N, Bauer M, Beins EC, Bigdeli TB, Pedersen CB, Boks MP, Børte S, Bosch R, Brum M, Brumpton BM, Brunkhorst-Kanaan N, Budde M, Bybjerg-Grauholm J, Byerley W, Cabana-Domínguez J, Cairns MJ, Carpiello B, Casas M, Cervantes P, Chatzinakos C, Chen HC, Clarence T, Clarke TK, Claus I, Coombes B, Corfield EC, Cruceanu C, Cuellar-Barboza A, Czerski PM, Dafnas K, Dale AM, Dalkner N, Degenhardt F, DePaulo JR, Djurovic S, Drange OK, Escott-Price V, Fanous AH, Fellendorf FT, Ferrier IN, Forty L, Frank J, Frei O, Freimer NB, Fullard JF, Garnham J, Gizer IR, Gordon SD, Gordon-Smith K, Greenwood TA, Grove J, Guzman-Parra J, Ha TH, Hahn T, Haraldsson M, Hautzinger M, Havdahl A, Heilbronner U, Hellgren D, Herms S, Hickie IB, Hoffmann P, Holmans PA, Huang MC, Ikeda M, Jamain S, Johnson JS, Jonsson L, Kalman JL, Kamatani Y, Kennedy JL, Kim E, Kim J, Kittel-Schneider S, Knowles JA, Kogevinas M, Kranz TM, Krebs K, Kushner SA, Lavebratt C, Lawrence J, Leber M, Lee HJ, Liao C, Lucae S, Lundberg M, MacIntyre DJ, Maier W, Maihofer AX, Malaspina D, Manchia M, Maratou E, Martinsson L, Mattheisen M, McGregor NW, McInnis MG, McKay JD, Medeiros H, Meyer-Lindenberg A, Millischer V, Morris DW, Moutsatsou P, Mühleisen TW, O'Donovan C, Olsen CM, Panagiotaropoulou G, Papiol S, Pardiñas AF, Park HY, Perry A, Pfennig A, Pisanu C, Potash JB, Queded D, Rapaport MH, Regeer EJ, Rice JP, Rivera M, Schulte EC, Senner F, Shadrin A, Shilling PD, Sigurdsson E, Sindermann L, Sirignano L, Siskind D, Slaney C, Sloofman LG, Smeland OB, Smith DJ, Sobell JL, Soler Artigas M, Stein DJ, Stein F, Su MH, Sung H, Świątkowska B, Terao C, Tesfaye M, Tesli M, Thorgeirsson TE, Thorp JG, Toma C, Tondo L, Tooney PA, Tsai SJ, Tsermpini EE, Vawter MP, Vedder H, Vreeker A, Walters JTR, Winsvold BS, Witt SH, Won HH, Ye R, Young AH, Zandi PP, Zillich L; 23andMe Research Team; Adolfsson R, Alda M, Alfredsson L, Backlund L, Baune BT, Bellivier F, Bengesser S, Berrettini WH, Biernacka JM, Boehnke M,

Børglum AD, Breen G, Carr VJ, Catts S, Cichon S, Corvin A, Craddock N, Dannlowski U, Dikeos D, Etain B, Ferentinos P, Frye M, Fullerton JM, Gawlik M, Gershon ES, Goes FS, Green MJ, Grigoriu-Serbanescu M, Hauser J, Henskens FA, Hjerling-Leffler J, Hougaard DM, Hveem K, Iwata N, Jones I, Jones LA, Kahn RS, Kelsoe JR, Kircher T, Kirov G, Kuo PH, Landén M, Leboyer M, Li QS, Lissowska J, Lochner C, Loughland C, Luykx JJ, Martin NG, Mathews CA, Mayoral F, McElroy SL, McIntosh AM, McMahon FJ, Medland SE, Melle I, Milani L, Mitchell PB, Morken G, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Myers RM, Myung W, Neale BM, Nievergelt CM, Nordentoft M, Nöthen MM, Nurnberger JI, O'Donovan MC, Oedegaard KJ, Olsson T, Owen MJ, Paciga SA, Pantelis C, Pato CN, Pato MT, Patinos GP, Pawlak JM, Ramos-Quiroga JA, Reif A, Reininghaus EZ, Ribasés M, Rietschel M, Ripke S, Rouleau GA, Roussos P, Saito T, Schall U, Schalling M, Schofield PR, Schulze TG, Scott LJ, Scott RJ, Serretti A, Smoller JW, Squassina A, Stahl EA, Stefansson H, Stefansson K, Stordal E, Streit F, Sullivan PF, Turecki G, Vaaler AE, Vieta E, Vincent JB, Waldman ID, Weickert CS, Weickert TW, Werge T, Whiteman DC, Zwart JA, Edenberg HJ, McQuillin A, Forstner AJ, Mullins N, Di Florio A, Ophoff RA, Andreassen OA; Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder. Nature. 2025 Jan 22. doi: 10.1038/s41586-024-08468-9. Epub ahead of print. PMID: 39843750.

El trastorno bipolar es uno de los principales factores que contribuyen a la carga global de las enfermedades. A pesar de la alta heredabilidad (60-80%), la mayoría de los determinantes genéticos subyacentes siguen siendo desconocidos. Analizamos datos de participantes de ascendencia europea, asiática oriental, afroamericana y latina (n = 158.036 casos con trastorno bipolar, 2,8 millones de controles), combinando muestras clínicas, comunitarias y autoinformadas. Identificamos 298 loci significativos a nivel genómico en el metaanálisis multiascendencial, un aumento de cuatro veces respecto a hallazgos anteriores, e identificamos una asociación específica de ascendencia en la cohorte de Asia Oriental. La integración de resultados de mapeo fino y otros enfoques de mapeo variante-genético identificaron 36 genes creíbles en la etiología del trastorno bipolar. Los genes priorizados mediante mapeo fino se enriquecieron para variaciones erróneas y truncadoras de proteínas ultra-raras y dañinas en casos de trastorno bipolar⁴, lo que pone de relieve la convergencia de señales variantes comunes y raras. Reportamos diferencias en la arquitectura genética del trastorno bipolar dependiendo de la fuente de la determinación del paciente y del subtipo de trastorno bipolar (tipo I o tipo II). Varios análisis implican tipos celulares específicos en la fisiopatología del trastorno bipolar, incluyendo interneuronas GABAérgicas y neuronas espinosas medias. En conjunto, estos análisis aportan información adicional sobre la arquitectura genética y los fundamentos biológicos del trastorno bipolar.

El segundo estudio que destacamos tiene que ver con la neuroimagen de la cognición social y las interacciones tempranas madre-bebé:

3. Bjertrup AJ, Andreu H, Macoveanu J, Sankar A, Moszkowicz M, Nielsen RE, Pagsberg AK, Vieta E, Kessing LV, Miskowiak KW. Reduced prefrontal response to fearful faces in recent mothers with bipolar disorder and its association with mother-infant interaction and infant development. Psychiatry Res. 2025 Sep;351:116610.

INTRODUCCIÓN: El trastorno bipolar (TB) es un trastorno del estado de ánimo grave que a menudo implica deterioros cognitivos, discapacidad funcional y una reducción de la calidad de vida. Además, los hijos de personas con trastorno bisexual se enfrentan a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades mentales.

OBJETIVOS: Este estudio de resonancia magnética funcional (fMRI) tuvo como objetivo evaluar las respuestas neuronales a expresiones faciales de miedo versus felicidad en madres con trastorno bipolar en comparación con madres sanas, y explorar las asociaciones entre activación neuronal y las interacciones madre-bebé y el desarrollo infantil.

MÉTODOS: Veintiséis madres con TB en remisión y 35 madres sanas se sometieron a una resonancia magnética general durante la cual vieron imágenes con rostros temerosos o felices. Todos los participantes completaron la tarea de reconocimiento de expresiones faciales fuera del escáner, donde se les pidió identificar las emociones mostradas. También se evaluaron las interacciones madre-bebé y el desarrollo infantil.

RESULTADOS: Las madres con TB mostraron una respuesta reducida del polo frontal izquierdo ante rostros temerosos frente a felices en comparación con madres sanas ($p = 0,002$) en análisis de cerebro completo. Una menor activación del polo frontal izquierdo se asoció con una menor reciprocidad diádica en la interacción madre-bebé ($p=0,03$). No hubo diferencias en la respuesta neuronal entre grupos en otras regiones de procesamiento emocional ni en la precisión del reconocimiento de expresiones faciales fuera del escáner.

CONCLUSIONES: La respuesta selectiva del polo frontal inferior ante rostros temerosos en madres con TB puede contribuir a una peor interacción madre-bebé. La ausencia de diferencias más amplias en la actividad neuronal o la precisión del reconocimiento de expresiones faciales podría indicar una atenuación relacionada con la maternidad de las dificultades emocionales y cognitivas en el trastorno bipolar.

El tercer estudio, dentro también del ámbito de la neurobiología del trastorno bipolar, tiene que ver con la regulación de la temperatura corporal y su uso como biomarcador en las distintas fases de la enfermedad:

4. Valenzuela-Pascual C, Lamberti RG, Mas A, Borràs R, Anmella G, Corponi F, Oliva V, De Prisco M, Korniyenko M, Garriga M, González-Campos M, Valentí M, Pacchiarotti I, Benabarre A, Grande I, Bastidas A, Agasi I, Romero-Lopez-Alberca C, Muñoz-Doña C, Catalan A, Young AH, Berk M, Vieta E, Hidalgo-Mazzei D. State-dependent skin temperature increase during manic episodes of bipolar disorder. J Affect Disord.

2025 Nov 15;389:119643.

CONTEXTO: Los cambios en la temperatura de la piel durante episodios de estado de ánimo pueden monitorizarse continuamente mediante dispositivos portátiles, lo que podría funcionar como biomarcador digital. Nuestro objetivo era describir las diferencias en la temperatura de la piel entre los episodios afectivos del trastorno bipolar y tras la remisión sintomática.

MÉTODOS: Recogimos la temperatura de la piel mediante dispositivos portátiles E4 de una muestra de 104 pacientes con trastorno bipolar en estados depresivos, maníacos o eutímicos, y 35 controles sanos. Los participantes en estados maníacos y depresivos fueron monitorizados durante 48 horas durante episodios agudos y tras la remisión clínica, mientras que los pacientes eutímicos y los controles sanos solo se monitorizaron una vez. Los datos se analizaron utilizando modelos lineales mixtos generalizados, considerando al grupo (depresivo, maníaco, eutímico o control) como predictor de interés y uso de la estación y el movimiento, la edad, el sexo y el uso de medicamentos anticolinérgicos como principales posibles factores de confusión.

RESULTADOS: La temperatura de la piel fue consistentemente más alta en pacientes con episodios maníacos que en el resto de los grupos durante las horas de vigilia. Las medias de 9:00 a 23:00 diferían significativamente entre el grupo maníaco (33,61 °C) y el grupo eutímico (32,79 °C) (estimación = 0,82, IC 95 %: 0,02 a 1,62, $p = 0,04$). El aumento en el grupo con manía se disipó tras la remisión sintomática (33,21 °C) (estimación = 0,41, IC 95 %: 0,32 a 0,49, $p < 0,01$). Por último, el grupo de depresión no mostró diferencias respecto a otros grupos, ni entre el estado agudo (32,98 °C) y la remisión (33,05 °C).

CONCLUSIONES: Nuestros resultados mostraron un aumento dependiente del estado de la temperatura de la piel durante las horas de vigilia en episodios maníacos, incluso teniendo en cuenta los factores de confusión, lo que apoya su posible integración en marcos de monitorización multimodal.

TRATAMIENTO

Los siguientes trabajos seleccionados tienen que ver con el tratamiento del trastorno bipolar:

5. *Oliva V, De Prisco M, Anmella G, Valenzuela-Pascual C, Mas A, Fernández T, Fico G, Murru A, Valentí M, Blanch J, Radua J, Young AH, Vieta E, Hidalgo-Mazzei D. Patterns of lithium exposure and mortality in bipolar disorder: A population-based cohort study. Eur Psychiatry. 2025 Aug 27;68(1):e129.*

ANTECEDENTES: El tratamiento con litio se asocia con una reducción de la mortalidad en el trastorno bipolar (TB), pero el papel de la continuidad del tratamiento sigue sin explorarse. Este estudio investigó la asociación entre los patrones de exposición al litio y la mortalidad por todas las causas en una cohorte poblacional.

MÉTODOS: Analizamos historiales clínicos electrónicos de 15.384 personas con TB en Cataluña, España (2010-2019). Los pacientes fueron clasificados como con exposición sostenida, parcial/intermitente o nula al litio según las dosis diarias anuales definidas (DDD). La mortalidad por

cualquier causa fue el resultado principal. Los análisis de regresión de Kaplan-Meier y Cox (ajustados por variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento) estimaron las razones de riesgo (HR) para el riesgo de mortalidad. Se realizaron análisis de interacción y sensibilidad para evaluar el papel de la carga de comorbilidad y los efectos de la dosis.

RESULTADOS: Durante el periodo del estudio, se registraron 715 muertes. En modelos totalmente ajustados, la exposición sostenida al litio se asoció con un riesgo de mortalidad significativamente menor en comparación con ninguna exposición (HR = 0,69, intervalo de confianza [IC]95%: 0,51-0,93, $p = 0,016$). En el subgrupo expuesto al litio, el uso sostenido también fue protector en comparación con la exposición parcial/intermitente (HR = 0,70, IC 95%: 0,51-0,97, $p = 0,03$). No se observó una interacción significativa entre el uso sostenido de litio y la carga de comorbilidad. Los análisis de sensibilidad confirmaron este efecto en umbrales de dosis más bajos, pero no en los más altos.

CONCLUSIONES: El uso sostenido de litio se asocia con una mejora de la supervivencia en los trastornos bipolares. La exposición discontinua no aporta el mismo beneficio. Garantizar la continuidad del tratamiento puede maximizar el efecto protector del litio y mejorar los resultados a largo plazo.

6. Ermis C, Taipale H, Tanskanen A, Vieta E, Correll CU, Mittendorfer-Rutz E, Tiihonen J. Real-world effectiveness of pharmacological maintenance treatment of bipolar depression: a within-subject analysis in a Swedish nationwide cohort. Lancet Psychiatry. 2025 Feb 5:S2215-0366(24)00411-5. doi: 10.1016/S22150366(24)00411-5. Epub ahead of print. PMID: 39922213.

ANTECEDENTES: El uso prolongado de antidepresivos adicionales para la depresión bipolar sigue siendo controvertido. Este estudio tuvo como objetivo investigar principalmente la asociación entre los tratamientos psicofarmacológicos y la hospitalización (es decir, la hospitalización) para la depresión bipolar, y en segundo lugar la asociación entre tratamientos psicofarmacológicos y hospitalización por manía bipolar y causas somáticas en una cohorte nacional sueca basada en el registro.

MÉTODOS: En este análisis dentro del sujeto, se identificaron personas diagnosticadas con trastorno bipolar a partir de los registros nacionales suecos de atención hospitalaria y ambulatoria especializada, ausencias por enfermedad y pensión por discapacidad entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2021. También se recuperaron datos sobre hospitalizaciones y uso de antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del ánimo de bases de datos nacionales. Los periodos de tratamiento se modelaron utilizando el método PRE2DUP. Los datos se analizaron con un diseño dentro del individuo mediante modelos estratificados de Regresión Cox, para eliminar el sesgo de selección al calcular las razones de riesgo ajustadas (aHR) y los IC del 95%. El principal resultado fue la hospitalización por depresión y los desenlaces secundarios fueron hospitalizaciones relacionadas con la manía y somáticas para abordar la relación riesgo-beneficio del tratamiento antidepresivo. La referencia fue el no uso de antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del ánimo. También hicimos comparaciones directas (es decir, comparando diferentes periodos de consumo de drogas dentro del mismo individuo entre sí) entre medicamentos para obtener

resultados sobre la efectividad comparativa minimizando la confusión por indicación. No se disponía de datos étnicos. Personas con experiencias de vida relacionadas participaron en el proceso de investigación y redacción.

HALLAZGOS: La cohorte del estudio incluyó 105.495 individuos (edad media 44,2 años, DE 18,8; 65.607 [62,2%] mujeres y 39.888 [37,8%] hombres). En análisis basados en clases de medicación, se asoció un mayor riesgo de hospitalización relacionada con la depresión con el uso solo de antidepresivos (HR 1,25, IC 95% 1,16-1,34), solo antipsicóticos (1,39, 1,24-1,55), combinación antidepresivo-antipsicótico (1,28, 1,18-1,39) y tratamiento combinado antipsicótico-estabilizador del ánimo (1,13, 1,03-1,24). En cambio, el uso solo de estabilizadores del ánimo (0,89, 0,81-0,98) se asoció con un menor riesgo. Para monoterapias específicas, solo el litio se asoció con menor riesgo de hospitalización relacionada con la depresión (0,75, 0,67-0,85). No se asoció monoterapia específica con antidepresivos con una reducción de hospitalizaciones relacionadas con la depresión, mientras que varios antidepresivos y antipsicóticos se relacionaron con un mayor riesgo. En comparaciones directas, la monoterapia con litio se asoció con un resultado superior en comparación con la monoterapia antidepresiva (0,59, 0,51-0,68), la monoterapia antipsicótica (0,54, 0,44-0,66), la monoterapia con lamotrigina (0,69, 0,53-0,91) y la monoterapia con quetiapina (0,54, 0,41-0,71). El litio se asoció con el menor riesgo de hospitalización somática (0,86, 0,80-0,93) en comparación con la falta de uso de antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo. Finalmente, el tratamiento solo con antidepresivos (1,22, 1,03-1,44) se asoció con un mayor riesgo de hospitalización relacionada con la manía, y otras monoterapias, y las combinaciones se asociaron con un menor riesgo.

INTERPRETACIÓN: Dado que los medicamentos suelen iniciarse cuando los síntomas depresivos reaparecen, todos los tratamientos pueden parecer menos efectivos de lo que realmente son cuando la referencia es la no utilización de medicamentos. El litio fue la única monoterapia específica con un riesgo significativamente reducido de hospitalizaciones relacionadas con la depresión en comparación con la no utilización de antidepresivos, antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo, y con más de un 30% menos de riesgo que cualquier antidepresivo, antipsicótico, quetiapina o monoterapia con lamotrigina en el análisis directo. El litio también se asoció con el menor riesgo de hospitalización somática. Nuestros hallazgos apoyaron el uso del litio como base en el tratamiento del trastorno bipolar.

7. Luykx JJ, Colgan M, Vieta E, Hamina A, Schulte PFJ, Correll CU, Mittendorfer-Rutz E, Siskind D, Lieslehto J, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Transdiagnostic effectiveness and safety of clozapine in individuals with psychotic, affective, and personality disorders: nationwide and meta-analytic comparisons with other antipsychotics. Lancet Psychiatry. 2025 Dec;12(12):921-931. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00297-4. Epub 2025 Nov 2.

ANTECEDENTES: La farmacoterapia con clozapina está listada como tratamiento opcional para varios trastornos psiquiátricos en guías de todo el mundo. No obstante, su eficacia transdiagnóstica en la mayoría de los trastornos psiquiátricos sigue siendo incierta debido a la escasa evidencia. Por ello, nuestro objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de la clozapina en

múltiples trastornos psiquiátricos.

MÉTODOS: Este estudio de cohorte utilizó datos nacionales basados en registros de Finlandia y Suecia en individuos de 16 años o más diagnosticados con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno bipolar, depresión psicótica, trastorno depresivo mayor y trastorno límite de la personalidad (TLP). La eficacia de la clozapina se comparó con otros antipsicóticos orales en grupo, y para el trastorno bipolar también frente a los estabilizadores del estado de ánimo. El resultado principal fue la hospitalización psiquiátrica por cualquier causa. Los resultados secundarios fueron hospitalización o mortalidad por todas las causas como resultado compuesto, suspensión por todas las causas (para la cual el uso de clozapina se comparó con el de olanzapina) y hospitalizaciones específicas de un trastorno (por ejemplo, hospitalización por psicosis por trastornos del espectro esquizofrenico y hospitalización por episodios del estado de ánimo por trastornos afectivos). Se utilizó un diseño dentro del individuo, donde cada paciente actuaba como su propio control, minimizando el sesgo de selección. Los datos se analizaron por separado en cada país y se combinaron utilizando métodos metaanalíticos. Las personas con experiencia vivida no participaron en el proceso de investigación y redacción.

RESULTADOS: La población del estudio incluyó a 505.474 individuos, de los cuales 283.809 (56,1%) eran mujeres y 221.665 (43,9%) eran hombres, con una edad media de 41,6 años (DE 4,4). No se disponía de datos sobre etnia. En total, la clozapina fue utilizada por 19.910 individuos. Analizada por trastorno, la clozapina fue utilizada por el 12,2-18,7% (n=5258 en Suecia, 10.115 en Finlandia) de las personas con esquizofrenia, el 8,8-20,7% (n=1131, n=1591) con trastorno esquizoafectivo, el 1,8% (n=341; datos disponibles solo en Suecia) con trastorno delirante, el 0,5% (n=118, n=331) con trastorno depresivo mayor, 0,5-0,6% (n=490, n=371) con trastorno bipolar, 0,3-0,6% (n=39, n=111) con depresión psicótica y 0,3% (n=36; datos disponibles solo en Suecia) con TLP. El uso de clozapina se asoció con una reducción del riesgo de hospitalización psiquiátrica en comparación con otros antipsicóticos orales en todos los trastornos, excepto en el TLP. Las mayores reducciones se observaron en esquizofrenia (metaanálisis de razones de riesgo ajustadas [maHR] 0,70 [IC 95% 0,67-0,72]) y trastorno esquizoafectivo (MAHR 0,71 [0,67-0,74]), seguido por trastorno delirante (razón de riesgo ajustada 0,73 [0,60-0,89]), trastorno depresivo mayor (MAHR 0,74 [0,66-0,84]), depresión psicótica (MAHR 0,76 [0,61-0,96]). y trastorno bipolar (MAHR 0,77 [0,69-0,87]). Además, no encontramos evidencia de un aumento de los riesgos de hospitalización por todas las causas ni de mortalidad asociados al uso de clozapina en todos los trastornos examinados. Además, para todos los trastornos estudiados excepto el TLP, las tasas de interrupción por cualquier causa fueron menores durante el uso de clozapina que durante el uso de olanzapina. Para el trastorno bipolar, la clozapina superó a los estabilizadores del ánimo en hospitalizaciones psiquiátricas por todas las causas y otros antipsicóticos para varios desenlaces específicos de cada trastorno.

INTERPRETACIÓN: Estos hallazgos apoyan la eficacia y seguridad transdiagnóstica de la clozapina, especialmente en trastornos del espectro esquizofrenico, trastorno bipolar y depresión grave. Dadas las constantes coherencias globales en dos grandes cohortes nacionales, estos resultados podrían informar varias guías de tratamiento y la toma de decisiones clínicas para personas con trastornos psiquiátricos tan graves.

8. Vieta E, McIntyre RS, Suppes T, Van Rheenen TE, Singh B, Miskowiak KW, Young AH, Yatham LN, Ha K, Berk M, Swartz HA, Henry C, Stefanovic MP, Diaz GA, Ozerdem A, Cubała WJ, Hidalgo-Mazzei D, Tohen M, Pacchiarotti I, Nunes PV, Lopez-Jaramillo C, Gonzalez-Pinto A, Brambilla P, Post R, Soares JC, Bauer M, Andreazza AC, Fradera XJ, Cosials-Lopez M, Fico G. Defining Treatment-Resistant Bipolar Depression: Recommendations From the ISBD Task Force. *Bipolar Disord.* 2025 Sep;27(6):411-423. doi: 10.1111/bdi.70048. Epub 2025 Aug 13. PMID: 40808269; PMCID: PMC12393891.

OBJETIVO: A pesar de la disponibilidad de tratamientos aprobados, una proporción considerable de pacientes con trastorno bipolar experimenta depresión bipolar resistente al tratamiento (TRBD), caracterizada por síntomas depresivos persistentes que no responden a terapias estándar. Sin embargo, falta una definición universalmente aceptada de TRBD. Este documento de consenso, desarrollado por el Grupo de Trabajo sobre TRBD de la Sociedad Internacional para Trastornos Bipolares (ISBD), tiene como objetivo proporcionar una definición estandarizada de TRBD para facilitar ensayos clínicos, investigación y estrategias de tratamiento.

MÉTODOS: El Grupo de Trabajo empleó una revisión bibliográfica, análisis de ensayos clínicos y reuniones de consenso de expertos para definir la DBR.

RESULTADOS: La TRBD se definió como el fracaso en lograr una respuesta clínica significativa y sostenida tras al menos dos tratamientos farmacológicos aprobados y dosificados adecuadamente, administrados durante un periodo suficiente con adherencia al tratamiento. Para la depresión bipolar I (DD-I), los tratamientos aprobados incluyeron quetiapina (300-600 mg/día durante ≥ 8 semanas), lurasidona (20-120 mg/día durante ≥ 6 semanas), la combinación de olanzapina (6-12 mg/día) y fluoxetina (25-75 mg/día durante ≥ 8 semanas), cariprazina (1,5-3 mg/día durante ≥ 6 semanas) y lumateperona (42 mg/día durante ≥ 6 semanas). Para la depresión bipolar II (BD-II), los tratamientos aprobados incluyeron quetiapina (300-600 mg/día durante ≥ 8 semanas) y lumateperona (42 mg/día durante ≥ 6 semanas).

CONCLUSIÓN: Esta definición consensuada tiene como objetivo proporcionar claridad para los ensayos clínicos, mejorar la coherencia en la investigación y orientar los enfoques terapéuticos e informar las vías regulatorias. Representa un paso fundamental para abordar las necesidades no cubiertas en la TRBD y promover el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras. Los esfuerzos futuros se centrarán en adaptar la definición para que se alinee mejor con los retos clínicos reales y optimizar la atención al paciente.

9. González-Campos M, Vieta E. Muscarinic acetylcholine receptor agonists in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2025 Mar 8;95:4-5. doi: 10.1016/j.euroneuro.2025.03.001. Epub ahead of print. PMID: 40057994.

Este artículo propone la posibilidad de realizar ensayos clínicos con la combinación de xanomelina, un agonista muscarínico, con trospium, un fármaco anticolinérgico que contrarresta los efectos colinérgicos del agonista. Esta combinación está aprobada en el tratamiento de la esquizofrenia y podría ser eficaz en la manía aguda.

10. Keramatian K, Levit A, Chavoshi-Nejad H, Westwell-Roper C, Nunez JJ, Forbes A, Morton E, Michalak EE, Vieta E, Yatham LN. Early Psychoeducational Intervention for Youth and Young Adults at Risk for Bipolar Disorder: A Feasibility Study: Intervention psychoéducatrice précoce pour les adolescents et les jeunes adultes à risque de trouble bipolaire : Une étude de faisabilité. Can J Psychiatry. 2025 May 20:7067437251342278. doi: 10.1177/07067437251342278. Epub ahead of print. PMID: 40390541; PMCID: PMC12092411.

OBJETIVO: El trastorno bipolar (TB) a menudo pasa desapercibido y no se trata durante varios años, lo que conlleva consecuencias graves. Recientemente hemos desarrollado un programa grupal de mejora psicoeducativa y de mejora de la resiliencia basado en telemedicina para personas con alto riesgo de trastorno bipolar (PREP-BD). El objetivo principal de este estudio fue evaluar la viabilidad de implementar PREP-BD para mejorar las intenciones de búsqueda de ayuda entre individuos de alto riesgo.

MÉTODO: La intervención consistió en ocho sesiones grupales semanales de psicoeducación de 60 minutos realizadas por Zoom. Los participantes (N = 21), de 17 a 24 años, que cumplieran los criterios de riesgo bipolar, fueron asignados a una de cuatro cohortes. Los resultados principales de este ensayo de viabilidad incluyeron tasa de inscripción, tasa de finalización y aceptabilidad según el Cuestionario de Satisfacción del Cliente (CSQ-8). La eficacia preliminar se evaluó utilizando medidas validadas de intenciones de búsqueda de ayuda, resiliencia, calidad de vida y estigma, con comparaciones previas y posteriores a la intervención.

RESULTADOS: Nuestros hallazgos indican una excelente viabilidad, como lo demuestra la selección oportuna, una tasa de inscripción del 100% y una tasa de finalización del 76,19% (definida como asistir al menos al 75% de las sesiones grupales). La intervención mostró mejoras preliminares en las intenciones de buscar ayuda, especialmente en un escenario hipomaniaco. La calidad de vida también mostró una mejora significativa, mientras que la resiliencia y el autoestigma mostraron tendencias no significativas hacia la mejora.

CONCLUSIÓN: Nuestros hallazgos sugieren la viabilidad de implementar la psicoeducación como estrategia de identificación temprana en individuos con riesgo de TB. Se necesitan futuros ensayos controlados aleatorizados para investigar la eficacia de PREP-BD.

En resumen, durante 2025 se han publicado importantes Trabajos de investigación que comportan avances en el conocimiento de las causas del trastorno bipolar y su tratamiento.

TOP10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

3 | ANSIEDAD Y TOC

JOSE MANUEL MENCHÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE. IDIBELL. UNIVERSIDAD DE BARCELONA.
CIBERSAM

En esta edición de los TOP10 los artículos seleccionados han sido sobre trastornos de ansiedad, el trastorno por estrés postraumático, y el trastorno obsesivo-compulsivo.

1. Las características del estrés en edades precoces influyen de manera diferente en la evolución del individuo.

The evolving neurobiology of early-life stress.

Birnie MT, Baram TZ.

Neuron. 2025 May 21;113(10):1474-1490. doi: 10.1016/j.neuron.2025.02.016.

ABSTRACT

Because early-life stress is common and constitutes a strong risk factor for cognitive and mental health disorders, it has been the focus of a multitude of studies in humans and experimental models. Yet, we have an incomplete understanding of what is perceived as stressful by the developing brain, what aspects of stress influence brain maturation, what developmental ages are particularly vulnerable to stress, which molecules mediate the effects of stress on brain operations, and how transient stressful experiences can lead to enduring emotional and cognitive dysfunctions. Here, we discuss these themes, highlight the challenges and progress in resolving them, and propose new concepts and avenues for future research.

2. La genética relaciona la ansiedad con otros trastornos comórbidos.

Genome-wide association study of major anxiety disorders in 122,341 European-ancestry cases identifies 58 loci and highlights GABAergic signaling.

Strom NI, Verhulst B, Bacanu SA, Cheesman R, Purves KL... Mattheisen M, Hettema JM.

Nat Genet. 2026 Feb 3. doi: 10.1038/s41588-025-02485-8. Online ahead of print.

ABSTRACT

The major anxiety disorders (ANX; including generalized anxiety disorder, panic disorder and phobias) are highly prevalent, often onset early and cause substantial global disability. Although distinct in their clinical presentations, they probably represent differential expressions of a dysregulated threat-response system. Here, we present a genome-wide association meta-analysis comprising 122,341 European ancestry ANX cases and 729,881 controls. We identified 58 independent genome-wide significant risk variants and 66 genes with robust biological support. In an independent sample of 1,175,012 self-report ANX cases and 1,956,379 controls, 51 out of the 58 associations replicated. As predicted by twin studies, we found substantial genetic correlation

between ANX and depression, neuroticism and other internalizing phenotypes. Follow-up analyses demonstrated enrichment in all major brain regions and highlighted GABAergic signaling as one potential mechanism implicated in ANX genetic risk. These results advance our understanding of the genetic architecture of ANX and prioritize genes for functional follow-up studies.

3. El mecanismo que conecta la ansiedad y las alteraciones metabólicas.

GDF15 links adipose tissue lipolysis with anxiety.

Townsend LK, Wang D, Knuth CM, Fayyazi R, Mohammad A, Becker LJ, Tsakiridis EE, Desjardins EM, Patel Z, Valvano CM, Lu J, Payne AE, Itua O, Medak KD, Marko DM, Schertzer JD, Wright DC, Beaudette SM, Morrison KM, Carpentier AC, Blondin DP, MacPherson REK, McCall JG, Jeschke MG, Steinberg GR.

Nat Metab. 2025 May;7(5):1004-1017. doi: 10.1038/s42255-025-01264.

ABSTRACT

Psychological stress changes both behaviour and metabolism to protect organisms. Adrenaline is an important driver of this response. Anxiety correlates with circulating free fatty acid levels and can be alleviated by a peripherally restricted β -blocker, suggesting a peripheral signal linking metabolism with behaviour. Here we show that adrenaline, the β_3 agonist CL316,243 and acute restraint stress induce growth differentiation factor 15 (GDF15) secretion in white adipose tissue of mice. Genetic inhibition of adipose triglyceride lipase or genetic deletion of β -adrenergic receptors blocks β -adrenergic-induced increases in GDF15. Increases in circulating GDF15 require lipolysis-induced free fatty acid stimulation of M2-like macrophages within white adipose tissue. Anxiety-like behaviour elicited by adrenaline or restraint stress is eliminated in mice lacking the GDF15 receptor GFRAL. These data provide molecular insights into the mechanisms linking metabolism and behaviour and suggest that inhibition of GDF15-GFRAL signalling might reduce acute anxiety.

4. Desestigmatizando las benzodiazepinas: seguridad y eficacia.

Comparative Efficacy and Safety of Benzodiazepines in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.

Fernandes H, Novais C, Sousa-Pinto B, Soares-da-Silva P, Azevedo LF.

Psychother Psychosom. 2025;94(5):373-388. doi: 10.1159/000546269.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Guidelines recommend that benzodiazepines (BZDs) might be used as an add-on to antidepressant therapy during the first weeks of treatment of generalized anxiety disorder (GAD) or as a first-line and stand-alone. Our aim was to evaluate the comparative efficacy and safety of individual BZD in the treatment of patients with GAD.

METHODS: In this systematic review and network meta-analysis, we included randomized controlled trials including adults (≥ 18 years) with GAD and comparing BZD against placebo or an active intervention. We assessed the certainty of evidence using the confidence in network

meta-analysis (CINeMA) framework. This study is registered with PROSPERO (registration number CRD42022330264).

RESULTS: We included 56 studies (7,556 participants). The certainty of the evidence for the primary outcomes, as measured with CINeMA, varied from high to very low (overall; 40 comparisons scored “very low,” 7 scored “low,” and 814 scored “high”). Regarding efficacy, all BZDs, in general, were significantly better than placebo, but there were no significant differences between the different BZDs (high heterogeneity and inconsistency were detected). Regarding treatment discontinuation, with some exceptions, no significant differences were observed in the comparisons against placebo or other BZD (no or low heterogeneity and inconsistency were observed in the different analyses). Regarding treatment tolerability, none of the BZD showed significant differences compared to placebo, except diazepam (RR = 1.61; 95% CI = 1.32; 1.96). Moderate heterogeneity and low inconsistency were observed in the treatment tolerability network meta-analysis.

CONCLUSION: BZDs are overall efficacious for the treatment of GAD and have a favorable safety profile. No distinctive differences were identified when comparing BZD among themselves.

5. Trastorno por estrés postraumático: evolución del concepto y diferentes subtipos.

Post-traumatic stress disorder: evolving conceptualization and evidence, and future research directions.

Brewin CR, Atwoli L, Bisson JI, Galea S, Koenen K, Lewis-Fernández R. World Psychiatry. 2025 Feb;24(1):52-80. doi: 10.1002/wps.21269.

ABSTRACT

The understanding of responses to traumatic events has been greatly influenced by the introduction of the diagnosis of post-traumatic stress disorder (PTSD). In this paper we review the initial versions of the diagnostic criteria for this condition and the associated epidemiological findings, including sociocultural differences. We consider evidence for post-traumatic reactions occurring in multiple contexts not previously defined as traumatic, and the implications that these observations have for the diagnosis. More recent developments such as the DSM-5 dissociative subtype and the ICD-11 diagnosis of complex PTSD are reviewed, adding to evidence that there are several distinct PTSD phenotypes. We describe the psychological foundations of PTSD, involving disturbances to memory as well as to identity. A broader focus on identity may be able to accommodate group and communal influences on the experience of trauma and PTSD, as well as the impact of resource loss. We then summarize current evidence concerning the biological foundations of PTSD, with a particular focus on genetic and neuroimaging studies. Whereas progress in prevention has been disappointing, there is now an extensive evidence supporting the efficacy of a variety of psychological treatments for established PTSD, including trauma-focused interventions - such as trauma-focused cognitive behavior therapy (TF-CBT) and eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) - and non-trauma-focused therapies, which also include some emerging identity-based approaches such as present-centered and compassion-focused therapies. Additionally, there are promising interventions that are neither psychological nor pharmacological, or that combine a pharmacological

and a psychological approach, such as 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. We review advances in the priority areas of adapting interventions in resource-limited settings and across cultural contexts, and of community-based approaches. We conclude by identifying future directions for work on trauma and mental health.

6. Los fundamentos genéticos del TOC: poligénico, con 25 genes que relacionan áreas neuroanatómicas, factores inmunológicos y trastornos o rasgos comórbidos (como depresión, neuroticismo, ansiedad o anorexia nerviosa).

Genome-wide analyses identify 30 loci associated with obsessive-compulsive disorder.

Strom NI, Gerring ZF, Galimberti M, Yu D, Halvorsen MW... Derks EM, Mattheisen M. Nat Genet. 2025 Jun;57(6):1389-1401. doi: 10.1038/s41588-025-02189-z

ABSTRACT

Obsessive-compulsive disorder (OCD) affects ~1% of children and adults and is partly caused by genetic factors. We conducted a genome-wide association study (GWAS) meta-analysis combining 53,660 OCD cases and 2,044,417 controls and identified 30 independent genome-wide significant loci. Gene-based approaches identified 249 potential effector genes for OCD, with 25 of these classified as the most likely causal candidates, including WDR6, DALRD3 and CTNND1 and multiple genes in the major histocompatibility complex (MHC) region. We estimated that ~11,500 genetic variants explained 90% of OCD genetic heritability. OCD genetic risk was associated with excitatory neurons in the hippocampus and the cortex, along with D1 and D2 type dopamine receptor-containing medium spiny neurons. OCD genetic risk was shared with 65 of 112 additional phenotypes, including all the psychiatric disorders we examined. In particular, OCD shared genetic risk with anxiety, depression, anorexia nervosa and Tourette syndrome and was negatively associated with inflammatory bowel diseases, educational attainment and body mass index.

7. Disfunciones neurocognitivas en el TOC: Las disfunciones del control ejecutivo implican una alteración de la conducta dirigida a un objetivo.

Executive control in Obsessive-Compulsive Disorder: A worldwide mega-analysis of task-based functional neuroimaging data of the ENIGMA-OCD consortium.

Džinalija N, Veer IM, Simpson HB, Ivanov I, Balachander S, Benedetti F, Calesella F, Fitzsimmons SMDD, Grützmann R, Hagen K, Hansen B, Heinzl S, Huijser C, Ipser J, Jaspers-Fayer F, de Joode NT, Kathmann N, Kim M, Kwon JS, Liu W, Lochner C, Martinez-Zalacain I, Menchon JM, Narayanaswamy JC, Olivier IS, Postma TS, Reddy YCJ, Soriano-Mas C, Stewart SE, Thomopoulos SI, Thorsen AL, Vai B, Veltman DJ, Venkatasubramanian G, Voon V, Waller L, van der Werf YD, Zhao YJ; ENIGMA-OCD consortium; Stein DJ, Thompson PM, van den Heuvel OA, Vriend C. bioRxiv [Preprint]. 2025 Aug 21:2025.08.20.671231. doi:

10.1101/2025.08.20.671231.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is associated with impaired executive function and altered activity in associated neural circuits, contributing to reduced goal-directed behavior. To investigate neural activation during executive control, we conducted a mega-analysis in the ENIGMA-OCD consortium pooling individual participant data from 475 individuals with OCD and 345 healthy controls across 15 fMRI tasks collected worldwide.

METHODS: Individual participant data was uniformly processed using HALPipe to construct voxelwise statistical images of executive control and task load contrasts. Parameter estimates extracted from regions of interest were entered into multilevel Bayesian models to examine regional and whole-brain effects of diagnosis, and, within OCD, the influence of medication status, symptom severity, and age of onset on task activation.

RESULTS: We observed a robust task activation pattern across individuals with OCD and control participants in executive control regions across tasks. Relative to controls, individuals with OCD showed moderate to very strong evidence of weaker activation of the dorsolateral prefrontal cortex, precuneus, frontal eye fields, and inferior parietal lobule during executive control (all positive posterior probabilities $[P+] < 0.1$). Individuals with OCD also showed stronger activation in regions of the default mode network during executive function relative to controls. We found little evidence for differential activation during executive control in task-positive regions related to disease onset, severity and medication status.

CONCLUSION: In the first mega-analysis of fMRI studies of executive function in OCD, we found strong evidence of weaker frontoparietal activation during executive control tasks. Our findings also suggest a failure of default mode network regions to appropriately disengage during task performance in OCD.

8. Algunos casos de TOC no son TOC.

Secondary obsessive-compulsive syndromes: a systematic literature review resulting in 228 suspected cases.

Runge K, Feige B, Schiele MA, von Zedtwitz K, Maier A, Stöcker N, Dressle RJ, Baldermann JC, Maier SJ, Nickel K, Prüss H, Coenen VA, Voderholzer U, Domschke K, Tebartz van Elst L, Endres D.

Mol Psychiatry. 2026 Feb;31(2):1121-1131. doi: 10.1038/s41380-025-03395-1.

ABSTRACT

Secondary forms of obsessive-compulsive disorder (OCD) have clear underlying organic causes and are recognized as distinct nosological entities in the latest international classification systems. This study aims to provide a systematic overview of published cases of suspected secondary obsessive-compulsive syndromes. A systematic literature search of PubMed, Embase, Web of Science, and PsycINFO was conducted oriented on PRISMA criteria. Cases from case studies/series of patients with suspected secondary obsessive-compulsive syndromes and/or secondary obsessive-compulsive symptoms were included. Cases of obsessive-compulsive symptoms

due to pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS) and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) were excluded. Overall, 228 cases of suspected secondary obsessive-compulsive syndromes were identified from 189 publications. Causal factors included brain lesions (25.4%), genetic syndromes (24.1%), head trauma (12.3%), autoimmune-inflammatory processes (11.8%), tumors (8.3%), neurodegeneration (7.5%), seizures (4.8%), pathogens (3.9%), metabolic processes (1.3%), or other reasons (0.4%). The age of the affected patients varied considerably (mean 37.3 ± 21.2 years, range 4-94 years, $n = 226$). Diagnostic abnormalities were identified through brain imaging (magnetic resonance imaging/computer tomography) in 66.2% of the sample and via blood analysis in 23.9%. In cases reporting the regions of the brain involvement, frontal lobe (34.3%) and the basal ganglia (26.5%) were mostly affected. The findings highlight a variety of suspected causes of secondary obsessive-compulsive syndromes, most frequently brain lesions, genetic syndromes, head trauma, and autoimmune-inflammatory processes. Identifying secondary obsessive-compulsive symptoms informed personalized therapies in a subgroup of published cases.

9. ¿Se puede retirar el tratamiento en el TOC?

Relapse rates in stable obsessive-compulsive disorder after antidepressant discontinuation versus maintenance: A systematic review and meta-analysis.

Kishi T, Sakuma K, Hatano M, Hamanaka S, Nishii Y, Iwata N.

Psychol Med. 2025 Aug 28;55:e252. doi: 10.1017/S0033291725101578.

ABSTRACT

BACKGROUND: The optimal duration for maintaining antidepressant treatment in individuals with obsessive-compulsive disorder (OCD) who achieve symptom stabilization remains unclear.

METHODS: This systematic review and pairwise meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials (DBRPCTs) compared antidepressant maintenance and antidepressant discontinuation groups in terms of relapse rate at each DBRPCT study endpoint (primary outcome), OCD symptom improvement, all-cause discontinuation, and adverse event-related discontinuation. Furthermore, relapse rates at 4, 8, 12, 16, 20, and 24 weeks were compared between the groups. Risk ratios (RRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated. The absolute risk reduction (ARR) and number needed to treat to benefit (NNTB) for relapse rates were also estimated.

RESULTS: Nine trials ($n = 1084$; mean age: 32.8 years; proportion of males: 53.3%) were included. The antidepressant maintenance group had lower relapse rates at each DBRPCT study endpoint (RR [95% CI] = 0.53 [0.42-0.68]; ARR = 21.0%; NNTB = 5) and lower all-cause and adverse event-related discontinuation rates than the antidepressant discontinuation group. The maintenance group also exhibited lower relapse rates at 4 weeks (RR [95% CI] = 0.47 [0.31-0.70]; ARR: not significant; NNTB: not significant), 8 weeks (0.42 [0.31-0.57]; 12.0%; 8), 12 weeks (0.43 [0.32-0.56]; 18.0%; 6), 16 weeks (0.41 [0.32-0.52]; 25.0%; 4), 20 weeks (0.43 [0.34-0.53]; 26.0%; 4), and 24 weeks (0.42 [0.33-0.52]; 27.0%; 4) than the discontinuation group. Moreover, the maintenance group outperformed the discontinuation group regarding OCD symptom improvement.

CONCLUSIONS: Individuals with OCD may benefit from continued antidepressant treatment, provided that it is well tolerated.

10. CANMAT-TOC: No es sólo la última guía de práctica clínica, es una excelente puesta al día del TOC.

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) 2025 International Guidelines for the Management of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder.

Michael Van Ameringen, Naomi A. Fineberg, Arun Ravindran, Paul D. Arnold, Serge Beaulieu, Vlasios Brakoulias, Elisa Brietzke, Yekta Dowlati, Lynne M. Drummond, Casara J. Ferretti, Jamie D. Feusner, Rafael C.R. Freire, Benicio N. Frey, Sarah Gardiner, Daniel A. Geller, Peter Giacobbe, Carolina Goldman Bergmann, Giacomo Grassi, Erica Greenberg, Eric Hollander, Paige Hopkinson, Sidney H. Kennedy, Raymond W. Lam, Christine Lochner, Joseph F. McGuire, Sarah McQuay, Jose M. Menchon, Roumen Milev, Luciano Minuzzi, Juliette Mojgani, Davis N. Mpavaenda, Humberto Nicolini, Stefano Pallanti, Ilenia Pampaloni, Sagar V. Parikh, Beth Patterson, Lakshmi Ravindran, Jemma Reid, Carolyn I. Rodriguez, Zainab Samaan, Ayal Schaffer, Lukasz Smigielski, Valerie H. Taylor, Smadar Valérie Tourjman, Peter van Roessel, Simone N. Vigod, Susanne Walitza, Lakshmi N. Yatham, Joseph Zohar, Morená Zugliani, Bernardo Maria Dell'Osso

Journal of Psychiatric Research, 2026. In Press, Journal Pre-proof
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.12.039>

ABSTRACT

BACKGROUND: As a joint effort by the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS), these treatment guidelines provide an up-to-date synthesis of published literature on the efficacy, safety, and tolerability of the range of interventions available for the management of obsessive-compulsive disorder (OCD) across the lifespan. The primary goal is to provide clear, easy to use recommendations for practicing clinicians.

METHODS: A global group of OCD experts were divided into panels to develop specific sections based on internal group discussions and the evidence extracted from systematic literature searches. CANMAT-defined Levels of Evidence, as well as level of clinical support were used to inform Lines of Treatment and final treatment recommendations. Drafts were revised based on feedback from individuals with lived experience, expert peer review, and a defined expert consensus process.

RESULTS: These OCD Guidelines include seven sections spanning foundations of management and diagnosis, psychological, pharmacological, and neuro-modulation treatment modalities, treatment resistance, children and adolescents, special populations and future directions. Recommendations are summarized in tables for ease of reference and caveats and limitations of the current evidence are discussed.

CONCLUSIONS: The CANMAT/ICOCS 2025 OCD International Guidelines synthesize the evidence on the efficacy, safety, and tolerability of the range of interventions available for the management of OCD. It is anticipated that these new OCD guidelines will enable psychiatrists and other clinicians to provide systematic, evidence-based care for their patients with OCD across the lifespan.

TOP 10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

4 | PSICOSEXUALIDAD

ANGEL L MONTEJO

JEFE DE SERVICIO PSIQUIATRÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO SALAMANCA. CATEDRÁTICO DE PSIQUIATRÍA EN LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

1. Antidepressant-Associated Sexual Dysfunction in Outpatients

Safak Y, et al. BMC Psychiatry, 2025

RESUMEN:

Este estudio observacional analiza de forma sistemática la disfunción sexual asociada al tratamiento antidepresivo en pacientes ambulatorios atendidos en práctica clínica real. Mediante instrumentos estandarizados y entrevistas clínicas estructuradas, los autores evalúan todas las fases de la respuesta sexual —deseo, excitación, orgasmo y satisfacción— junto con el grado de distrés subjetivo asociado. Uno de los hallazgos centrales es la elevada prevalencia de disfunción sexual cuando se evalúa activamente, muy superior a la comunicada espontáneamente por los pacientes durante la consulta habitual. El trabajo pone de manifiesto el papel del estigma, la vergüenza y la normalización de los síntomas sexuales como barreras para su detección clínica.

Además, se identifican factores clínicos asociados a mayor riesgo, incluyendo duración del tratamiento, tipo de antidepresivo, presencia de síntomas ansiosos comórbidos y características individuales. Un aspecto especialmente relevante es que el distrés sexual, más que la disfunción objetiva medida, es el principal predictor de abandono terapéutico, deterioro de la calidad de vida y afectación de las relaciones interpersonales. Los autores subrayan que la disfunción sexual no debe considerarse un efecto adverso menor, sino un determinante clave de la adherencia y de la recuperación funcional. El estudio refuerza la necesidad de integrar sistemáticamente la evaluación de la sexualidad en el tratamiento de la depresión.

APLICACIÓN PRÁCTICA:

Este artículo respalda de forma sólida la evaluación proactiva y sistemática de la función sexual en pacientes tratados con antidepresivos. Permite justificar cambios terapéuticos precoces, mejora la adherencia y fortalece la alianza terapéutica. Facilita una psiquiatría centrada en la calidad de vida y la recuperación funcional, más allá del control sintomático.

2. Management of Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction

Tran FD, et al. Frontiers in Psychiatry, 2025

RESUMEN:

Esta revisión narrativa ofrece una síntesis amplia y crítica de las estrategias disponibles para el manejo de la disfunción sexual inducida por antidepresivos (AISD), uno de los principales motivos de abandono silencioso del tratamiento antidepresivo. Los autores revisan de forma detallada las

opciones farmacológicas, incluyendo reducción de dosis, cambio a antidepresivos con menor impacto sexual y uso de fármacos adyuvantes, así como las intervenciones psicoterapéuticas complementarias. Se analizan ventajas y riesgos de cada estrategia, destacando el equilibrio necesario entre eficacia antidepresiva y tolerabilidad sexual.

El artículo subraya la ausencia de algoritmos universales y la importancia de individualizar las decisiones clínicas teniendo en cuenta la gravedad de la depresión, la respuesta previa, el riesgo de recaída, el contexto vital y las preferencias del paciente. Asimismo, se discuten factores psicológicos y relacionales que modulan la experiencia subjetiva de la disfunción sexual y su impacto funcional. Los autores insisten en que la AISD debe abordarse de manera activa y estructurada para evitar cronificación, abandono terapéutico y deterioro de la calidad de vida.

APLICACIÓN PRÁCTICA:

Proporciona un marco clínico estructurado para abordar la AISD de forma escalonada y consensuada. Facilita decisiones razonadas, mejora la adherencia y resulta especialmente útil para la formación de residentes y la práctica clínica habitual.

3. Sexual Dysfunction in Women with Eating Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis

Hess & Špacírová, 2025 – European Eating Disorders Review

RESUMEN

El artículo sintetiza de forma rigurosa la evidencia existente sobre la prevalencia y características de la disfunción sexual en mujeres con trastornos de la conducta alimentaria (TCA). A partir de una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios observacionales, los autores analizan alteraciones en el deseo sexual, la excitación, el orgasmo y la satisfacción sexual, comparando mujeres con TCA frente a controles sanos.

Los resultados muestran que las mujeres con TCA presentan tasas significativamente más altas de disfunción sexual, siendo especialmente pronunciadas en pacientes con anorexia nerviosa, tanto restrictiva como purgativa. La disminución del deseo sexual y de la excitación son los dominios más afectados, seguidos de dificultades orgásmicas. La disfunción sexual se asocia no solo a factores biológicos (bajo peso, alteraciones hormonales), sino también a variables psicológicas centrales como la imagen corporal negativa, la ansiedad, la depresión y el perfeccionismo patológico.

El metaanálisis pone de relieve que la disfunción sexual persiste incluso en fases de mejoría ponderal, lo que sugiere que no es únicamente una consecuencia del estado nutricional, sino una dimensión psicopatológica relevante por derecho propio.

APLICACIÓN PRÁCTICA:

Este trabajo respalda la necesidad de evaluar sistemáticamente la sexualidad en mujeres con TCA, ya que la disfunción sexual constituye un marcador de gravedad, afecta a la calidad de vida y puede interferir con la recuperación funcional y relacional. Además, ayuda a evitar atribuir erróneamente estas dificultades solo a la medicación o al peso, promoviendo un abordaje terapéutico más integral.

4. Different Faces of Anxiety in Sexual Dysfunction

Kirana P-S, van Lankveld J, et al. Sexual Medicine, 2025

RESUMEN:

Este documento de posicionamiento de la European Society for Sexual Medicine analiza en profundidad la interacción entre ansiedad y disfunción sexual, describiendo distintos mecanismos psicopatológicos implicados. Los autores diferencian ansiedad anticipatoria, miedo al rendimiento, hipervigilancia corporal y evitación sexual, explicando cómo estos procesos pueden mantener la disfunción incluso tras la resolución del factor orgánico o farmacológico inicial. El artículo integra modelos cognitivo-conductuales y neurofisiológicos, destacando el papel del foco atencional, el “spectatoring” y la activación autonómica.

Se revisan implicaciones diagnósticas y terapéuticas, proponiendo intervenciones específicas, especialmente basadas en terapia cognitivo-conductual focalizada. El trabajo es particularmente relevante para psiquiatría por su enfoque integrador entre ansiedad, sexualidad y tratamiento psicofarmacológico, evitando explicaciones reduccionistas.

APLICACIÓN PRÁCTICA:

Ayuda a identificar cuándo la ansiedad es el factor principal de la disfunción sexual. Orienta hacia intervenciones psicoterapéuticas específicas y evita medicalización innecesaria, mejorando resultados funcionales.

5. Sexuality and Related Disorders in OCD and Their Symptoms

de la Iglesia-Larrad JJ, et al. Journal of Clinical Medicine, 2025

RESUMEN:

Este artículo revisa de manera exhaustiva la relación entre el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y la sexualidad, un área frecuentemente ignorada en la práctica clínica pese a su impacto funcional. Los autores describen cómo diferentes dimensiones del TOC —especialmente obsesiones de contenido sexual, escurpulosidad moral y culpa patológica— interfieren directamente con el deseo, la excitación y la satisfacción sexual. Se analiza la frecuente confusión clínica entre obsesiones sexuales egodistónicas y orientación sexual, fuente habitual de iatrogenia cuando no se aborda adecuadamente.

El trabajo integra datos clínicos, cognitivos y neurobiológicos, así como el impacto tanto de la sintomatología obsesiva como de los tratamientos farmacológicos sobre la función sexual. Los autores proponen incorporar la sexualidad como dimensión estructural del TOC.

APLICACIÓN PRÁCTICA:

Facilita una evaluación precisa, reduce errores diagnósticos y mejora la formulación clínica sin reforzar obsesiones, aumentando la calidad de vida.

6. Compulsive Sexual Behavior Disorder: Rates and Clinical Correlates in a community sample

Grant JE, et al. Frontiers in Psychiatry, 2025

RESUMEN:

Este estudio comunitario examina la prevalencia del trastorno por conducta sexual compulsiva (CSBD) y sus principales correlatos clínicos. Mediante instrumentos estandarizados se analizan asociaciones con depresión, ansiedad, impulsividad, dificultades de regulación emocional y deterioro del funcionamiento psicosocial. Un hallazgo clave es que la frecuencia de conductas sexuales no define el trastorno; el elemento central es la pérdida de control acompañada de distrés significativo y deterioro funcional.

El estudio respalda un enfoque dimensional del CSBD, alejándose de interpretaciones moralizantes o normativas. Asimismo, se observa elevada comorbilidad psiquiátrica, con implicaciones pronósticas y terapéuticas relevantes.

APLICACIÓN PRÁCTICA:

Facilita el diagnóstico diferencial y la identificación de pacientes que requieren intervención especializada, evitando patologizar conductas sexuales intensas sin deterioro funcional.

7. Evaluation and treatment of compulsive sexual behavior: current limitations and potential strategies

Zhu L, et al. Frontiers in Psychiatry, 2025

RESUMEN:

Esta revisión clínica analiza las limitaciones actuales en la evaluación y el tratamiento del CSBD. Los autores revisan criterios diagnósticos, controversias conceptuales y la heterogeneidad clínica del trastorno. Se sintetiza la evidencia disponible sobre intervenciones terapéuticas, destacando la eficacia de la terapia cognitivo-conductual, la prevención de recaídas y el trabajo sobre regulación emocional. Se revisan opciones farmacológicas off-label y se enfatiza un enfoque biopsicosocial y no moralizante.

APLICACIÓN PRÁCTICA:

Proporciona una hoja de ruta clara para estructurar el tratamiento del CSBD en la práctica clínica real, manteniendo una alianza terapéutica sólida.

8. Relationship and Sexual Satisfaction among Patients with Bipolar Disorder and Partners

Andreasen LH, et al. Sexual Medicine, 2025

RESUMEN:

Este estudio examina la satisfacción sexual y relacional en pacientes con trastorno bipolar y sus parejas, comparando ambas percepciones con las de la población general. Los autores encuentran discrepancias significativas entre la valoración del paciente y la de la pareja, incluso durante periodos de eutimia, lo que sugiere que la estabilidad sintomática no equivale necesariamente a bienestar relacional o sexual. El trabajo analiza el impacto de síntomas residuales, estrés, cambios en el rol de pareja y efectos secundarios del tratamiento farmacológico sobre la intimidad. Se pone de manifiesto que la sexualidad en el trastorno bipolar es una dimensión compleja, influida por factores afectivos, relacionales y contextuales, y no únicamente por episodios maníacos o depresivos. El estudio refuerza la importancia de considerar la perspectiva de la pareja para comprender el funcionamiento real del paciente.

APLICACIÓN PRÁCTICA

Este artículo respalda la incorporación sistemática de la pareja en la evaluación y el seguimiento del trastorno bipolar. Orienta hacia intervenciones psicoeducativas y relacionales que aborden comunicación, expectativas sexuales y efectos del tratamiento, mejorando la recuperación funcional a largo plazo.

9. Experiences relating to intimacy, romance, and sexuality in early psychosis.

Woolridge, S.M., et al. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2025

RESUMEN: El estudio analiza, mediante cuestionarios, cómo se diferencian las experiencias de intimidad, afecto romántico y sexualidad entre personas con psicosis temprana y controles comunitarios. Los participantes con psicosis incipiente mostraron niveles significativamente mayores de soledad, ansiedad por apego, evitación emocional, insatisfacción sexual, ansiedad sexual e hipersexualidad, junto con menor sentido de pertenencia social, peor funcionamiento de las relaciones románticas, menor autoestima sexual y menor optimismo sexual que los controles. No hubo diferencias entre grupos en satisfacción de relación o inversión emocional entre aquellos actualmente en pareja, ni en angustia sexual si habían tenido actividad sexual reciente. Tampoco se observaron diferencias en autoeficacia sexual, auto-culpa o motivación general.

APLICACIÓN PRÁCTICA

La exploración sistemática de intimidad/sexualidad debería formar parte del examen clínico estructurado en primeros episodios, no como tema opcional; los déficits identificados pueden influir en el bienestar y recuperación social. Intervenciones psicoeducativas y psicoterapéuticas pueden dirigirse a mejorar autoestima sexual y habilidades relacionales, y reducir ansiedad/evitación en esquemas de tratamiento integrados. La presencia de ansiedad por apego y soledad sugiere que favorecer redes sociales, grupos psicoeducativos y terapias focalizadas en relaciones interpersonales podría mejorar resultados funcionales.

10. Masturbation frequency and experiences among US women aged 40–65 years

Graham CA, Ferrall L, Lehmilller JJ, Menopause, 2025

RESUMEN:

Este estudio observacional explora de forma sistemática el papel de la masturbación como estrategia potencial para el alivio de síntomas asociados a la perimenopausia y la menopausia. Se analizó una muestra amplia y demográficamente representativa de 1.178 mujeres estadounidenses de entre 40 y 65 años, utilizando métodos cuantitativos y cualitativos. Aproximadamente una de cada cinco mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas refirió haber observado un efecto beneficioso de la masturbación sobre sus síntomas, siendo los más frecuentemente mejorados los síntomas psicológicos (cambios de humor, irritabilidad, ansiedad), las alteraciones del sueño (dificultad para conciliar y mantener el sueño) y algunos síntomas genitourinarios, como la sequedad vaginal y el dolor.

En comparación con otras estrategias habituales de manejo de síntomas — como ejercicio, dieta, suplementos o antidepresivos— la masturbación fue valorada entre las opciones más eficaces por aquellas mujeres que la utilizaban, especialmente en el ámbito del bienestar emocional y el descanso nocturno. El estudio también pone de manifiesto la infracomunicación médico-paciente sobre sexualidad y masturbación, así como el potencial impacto positivo de una recomendación explícita por parte del profesional sanitario. Casi la mitad de las mujeres indicaron que estarían dispuestas a probar la masturbación como estrategia terapéutica si su médico lo sugiriera. Los autores subrayan que se trata de una intervención de bajo coste, bajo riesgo y potencialmente complementaria a otras opciones terapéuticas, incluidas la terapia hormonal y las intervenciones psicológicas.

APLICACIÓN PRÁCTICA:

Este trabajo aporta evidencia sólida para integrar la sexualidad y la autoestimulación en la evaluación global del malestar psicológico asociado a la menopausia. En la práctica psiquiátrica, legítima abordar la masturbación como estrategia de autocuidado no farmacológica para mejorar sueño, estado de ánimo y calidad de vida. Facilita la psicoeducación, reduce el estigma y amplía el abanico de intervenciones centradas en la recuperación funcional y el bienestar emocional, especialmente en mujeres con síntomas afectivos o insomnio vinculados al climaterio.

TOP 10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

5 | ESQUIZOFRENIA

JOSÉ MANUEL OLIVARES

JEFE DE SERVICIO DE PSIQUIATRÍA. ÁREA SANITARIA DE VIGO.

PROFESOR ASOCIADO UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA.

1. Leucht S, Sifakis S, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Priller J, et al. Schizophrenia. Nat Rev Dis Primers. 2025;11:83. doi:10.1038/s41572-025-00667-6

Este artículo no es una revisión más, sino un marco conceptual completo sobre cómo debemos entender hoy la esquizofrenia. Integra de forma magistral clínica, genética, neurobiología y epidemiología, mostrando por qué los modelos unitarios clásicos ya no son suficientes. En él se puede encontrar una visión moderna de la esquizofrenia como un trastorno heterogéneo, dinámico y sistémico, con trayectorias clínicas diversas. En mi opinión representa un punto de partida ideal para actualizar la mirada clínica ya que ayuda a reinterpretar síntomas, curso y comorbilidades desde una lógica personalizada y longitudinal, alineada con la psiquiatría contemporánea.

2. McCutcheon RA, et al. INTEGRATE: International guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia. Lancet Psychiatry. 2025;12(5):384-394. doi:10.1016/S2215-0366(25)00031-8

Estas guías plantean algo muy atractivo para el clínico: ordenar la complejidad. A través de un algoritmo claro y secuencial, el artículo traduce la evidencia en decisiones concretas desde el primer episodio hasta la esquizofrenia resistente. No se limita a enumerar fármacos, sino que estructura el “cuándo” y el “por qué”. Considero que es un artículo digno de ser destacado porque responde a una pregunta clave en la práctica real: ¿qué hago ahora con este paciente concreto? Resulta especialmente valioso para reducir la variabilidad clínica y reforzar decisiones difíciles como el inicio oportuno de clozapina o el uso estratégico de formulaciones de larga duración.

3. Schneider-Thoma J, Hamza T, Chalkou K, et al. Efficacy of clozapine versus second-generation antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. Lancet Psychiatry. 2025;12(4):254-265. doi:10.1016/S2215-0366(25)00001-X

Este meta-análisis con datos individuales entra en uno de los debates más sensibles de la psiquiatría clínica: si realmente usamos clozapina cuando toca. Al comparar directamente clozapina con otros antipsicóticos de segunda generación, el artículo ofrece una respuesta sólida y difícil de ignorar. Creo que es un artículo relevante porque obliga al lector a cuestionar inercias clínicas. No solo confirma la superioridad de clozapina en resistencia, sino que pone el foco en el coste clínico de retrasarla. Debería ser de lectura casi obligatoria para cualquier servicio que trate esquizofrenia resistente.

4. Zhao G, Sun Y, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of seven antipsychotic drugs in acutely ill patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2026;183(2):112-123. Epub 2025. doi:10.1176/appi.ajp.20250111

Se trata de un ensayo “head-to-head” poco habitual que compara siete antipsicóticos en pacientes en fase aguda. El interés del artículo está en que no se queda en la eficacia global, sino que desglosa perfiles de tolerabilidad y abandono. Lo que más me gusta es que resulta extremadamente práctico. Ayuda a tomar decisiones rápidas y fundamentadas en situaciones de urgencia o ingreso, cuando el margen de error es bajo y el equilibrio beneficio-riesgo es crítico.

5. Hsu T-W, Tseng P-T, Liang C-S, et al. AVATAR therapy for medication-resistant auditory hallucination in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. Nat Schizophrenia. 2025.

Este trabajo aborda uno de los núcleos más complejos y clínicamente limitantes de la esquizofrenia: las alucinaciones auditivas persistentes resistentes al tratamiento farmacológico. Mediante una revisión sistemática y meta-análisis rigurosos, los autores evalúan la eficacia de la AVATAR therapy, una intervención psicológica innovadora que externaliza la voz mediante un avatar digital y permite al paciente modificar progresivamente la relación de poder con la alucinación.

Lo relevante de este artículo no es solo la reducción significativa del malestar y la frecuencia de las voces, sino el cambio de marco terapéutico que propone: pasar de intentar suprimir el síntoma a transformar la experiencia subjetiva y el control percibido por el paciente. Desde una perspectiva asistencial, resulta especialmente atractivo para pacientes con alta carga funcional, consumo recurrente de recursos y opciones terapéuticas limitadas.

En mi opinión, este artículo merece figurar en la lista porque consolida la AVATAR therapy como una intervención basada en evidencia, alejándola del terreno experimental, y abre una vía realista para su integración en programas especializados de psicosis resistente. Es una referencia clave para servicios que buscan ampliar su abordaje más allá del tratamiento farmacológico y avanzar hacia modelos verdaderamente centrados en la experiencia del paciente.

6. Powell SK, Liao W, Ghorbani S, et al. 3D genetic architecture of schizophrenia risk across three neuronal subtypes. Mol Psychiatry. 2025. doi:10.1038/s41380-025-03352-y

Este trabajo lleva la genética un paso más allá, mostrando cómo el riesgo de esquizofrenia se organiza en el espacio tridimensional del genoma y cómo afecta de forma diferencial a subtipos neuronales. Merece figurar en esta lista porque transforma asociaciones genéticas abstractas en mecanismos biológicos comprensibles y resulta especialmente atractivo para quienes quieren entender hacia dónde se dirige la investigación traslacional y la futura medicina de precisión.

7. Duncan LE, Li T, Salem M, et al. Mapping the cellular etiology of schizophrenia and complex brain phenotypes. Nat Neurosci. 2025;28(2):248-258. doi:10.1038/s41593-024-01834-w

Este artículo responde a una pregunta fundamental: ¿en qué células ocurre realmente el problema? Mediante análisis transcriptómicos, identifica tipos celulares y circuitos implicados en la esquizofrenia. Destaca porque es capaz de conectar la genética con la biología celular concreta y resulta clave para entender la heterogeneidad clínica y pensar en futuras dianas terapéuticas más específicas.

8. Myran DT, et al. Changes in incident schizophrenia diagnoses associated with cannabis use disorder after cannabis legalization. JAMA Netw Open. 2025;8(2):e2457868. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.57868

Se trata de un estudio poblacional robusto que analiza cómo la legalización del cannabis se asocia con cambios en la incidencia de esquizofrenia, especialmente en población joven, aportando datos reales a un debate social y clínico muy actual. Es una referencia sólida para planificar estrategias de prevención, psicoeducación y políticas de salud pública basadas en evidencia.

9. Hansen L, Bernstorff M, Enevoldsen K, et al. Predicting diagnostic progression to schizophrenia or bipolar disorder via machine learning. JAMA Psychiatry. 2025;82(5):459-469. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.4702

Este artículo explora el potencial real —sin promesas exageradas— del aprendizaje automático aplicado a datos clínicos rutinarios para predecir la evolución diagnóstica. Ofrece una visión madura de la inteligencia artificial en psiquiatría: útil para apoyar decisiones tempranas, pero con límites claros, resultando ideal para clínicos interesados en innovación aplicada.

10. Chang CH, Hsia YD, Liu WC, et al. D-amino acid oxidase inhibitors as adjunctive treatment in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophrenia. 2025;11:73. doi:10.1038/s41537-025-00604-2

Este meta-análisis revisa una línea terapéutica alternativa centrada en síntomas negativos y cognitivos, áreas donde el tratamiento estándar sigue siendo insuficiente. Su importancia radica en que abre la puerta a tratamientos adyuvantes emergentes, ayuda a diferenciar promesas razonables de expectativas excesivas y resulta muy útil para entender el estado real del pipeline terapéutico.

TOP10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

6 | DEPRESION

JAVIER DE DIEGO ADELIÑO

SERVICIO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, BARCELONA.
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA (UAB).
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE SALUD MENTAL (CIBERSAM).

Encontrar un buen compañero de viaje no es fácil para nadie y tampoco para el tratamiento de nuestros pacientes con depresión. La ciencia acelera sin piedad y, como cada año, hemos buceado en la avalancha de artículos publicados en 2025 sobre la “enfermedad de la sombra” para rescatar los 10 imprescindibles (con algún extra goloso). Elegir bien cuesta tanto como dar con tu pareja ideal pero espero que encuentres algunos “matches” que te gusten. Mi objetivo: que te digan algo para tu práctica diaria, que te hagan pensar o hasta que te dejen boquiabierto/a.

Para hacerlo más divertido, te hablaré un poco de amores y de ligues: de amores que matan, del fuego que enciende la llama, de candidatos para tu primera y tus siguientes citas (con la depresión), de los trucos para triunfar en tus encuentros (terapéuticos), de segundas oportunidades, de embarazos, de imanes que ahuyentan a la más fea y hasta de razones para dejar los refrescos. ¿Te apuntas a la fiesta?

1. Depresión: ¿un “amor” que mata con tratamientos que dan vida?

Chan JKN, Solmi M, Lo HKY, Chan MWY, Choo LLT, Lai ETH, Wong CSM, Correll CU, Chang WC. All-cause and cause-specific mortality in people with depression: a large-scale systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors, including antidepressant treatment. World Psychiatry. 2025;24(3):404-421. doi: 10.1002/wps.21354.

ABSTRACT

Depression has been reported to be associated with premature mortality. However, no meta-analysis has comprehensively examined all-cause and cause-specific mortality risk in people with this condition, focusing also on possible aggravating and attenuating factors, including antidepressant treatment. We conducted a systematic review and meta-analysis of cohort studies to synthesize mortality risk estimates associated with depression (major depressive disorder and dysthymia) due to any and specific causes, and when depression is accompanied by comorbid conditions. Effects of antidepressant medication and electroconvulsive therapy (ECT), and other potential moderators of mortality risk, were evaluated. We searched EMBASE, Medline and PsycINFO databases up to January 26, 2025, pooling mortality estimates using random-effect models. Publication bias, subgroup and meta-regression analyses, and quality assessment (Newcastle-Ottawa Scale) were performed. Across 268 studies, 10,842,094 individuals with depression and 2,837,933,536 control subjects were included. All-cause mortality was doubled in people with depression versus no depression/general population controls (relative risk, RR=2.10, 95% CI: 1.87-2.35, I²=99.9%), being especially high for suicide (RR=9.89, 95% CI: 7.59-12.88, I²=99.6%), but also elevated for natural causes (RR=1.63, 95% CI: 1.51-1.75, I²=99.6%). Among

individuals with versus without depression matched for comorbid conditions, the depression-associated mortality risk was also significantly elevated (RR=1.29, 95% CI: 1.21-1.37, I²=99.9%). Depression with versus without psychotic symptoms (RR=1.61, 95% CI: 1.45-1.78, I²=6.3%), and treatment-resistant versus non-treatment-resistant depression (RR=1.27, 95% CI: 1.16-1.39, I²=85.3%), conferred an incremental mortality risk. Antidepressant use (versus no antidepressant use) was associated with significantly lower all-cause mortality in people with depression (RR=0.79, 95% CI: 0.68-0.93, I²=99.2%). ECT use (versus no ECT use) was associated with reduced all-cause mortality (RR=0.73, 95% CI: 0.66-0.82, I²=0%), natural-cause mortality (RR=0.76, 95% CI: 0.59-0.97, I²=12.0%), and suicide (RR=0.67, 95% CI: 0.53-0.85, I²=32.3%). Our results affirm heightened mortality risk in depression, identify clinically relevant patient subgroups with increased mortality risk, and highlight mortality-reducing effects of antidepressant treatment and ECT. Multipronged intervention approaches targeting physical health improvement and suicide risk alleviation, optimizing antidepressant treatment, and pursuing early identification and effective interventions for psychotic and treatment-resistant depression, could help reduce this mortality gap, which is still growing.

2. Década y media de “monoaminverso” y más allá: ¿qué ha llegado y que se está cocinando en el “Bar de citas” de la FDA?

IsHak WW, Hirsch D, Renteria S, Totlani J, Murphy N, Chang T, Abdelsalam R, Salem M, Meyer A, Keerthana S, Liu A, Contreras L, Tadros E, Hedrick R, Danovitch I, Pechnick RN. Depressive disorders: systematic review of approved psychiatric medications (2009-April 2025) and pipeline phase 3 medications. BMC Psychiatry. 2025 Oct 7;25(1):939. doi: 10.1186/s12888-025-07141-3.

ABSTRACT

BACKGROUND: Depressive disorders remain a significant public health concern, with substantial personal, social, and economic impacts worldwide. The purpose of this systematic review is to examine the psychiatric medications approved by the FDA from 2009 through early 2025, as well as investigational drugs in Phase 3 clinical trials for depressive disorders, with a focus on their mechanisms of action, indications, evidence for efficacy, dosing, and adverse effect profiles. **Methods:** We conducted a systematic search of the FDALabel Database for FDA-approved medications for depressive disorders, using the criteria: labeling type “Human Prescription Drug,” application type “NDA,” and “depression” or “major depressive disorder” under “Indications and Usage.” To identify medications in Phase 3 clinical trials or awaiting FDA approval, we searched the US Clinical Trials Registry with filters for condition “depression” or “major depressive disorder,” trial phase “Phase III,” and study dates from 01/01/2009 to 4/1/2025. Additional information on included drugs was obtained via a PubMed literature search.

Results: From 2009 through early 2025, the FDA approved 15 medications for depressive disorders, and there are currently 18 pipeline medications in Phase 3 clinical trials. Notable advancements during this period include a large number of approved and Phase 3 antidepressants with mechanisms that deviate from the monoamine hypothesis, particularly those targeting glutamatergic NMDA receptors, GABA-A receptors, and kappa-opioid receptors. Moreover, several

antidepressants (approved and in development) function as partial agonists at the 5-HT_{1A} receptor, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and previously approved neuroleptics. Of note, every oral antidepressant approved by the FDA during this time is scheduled as once-daily.

Conclusions: Our results show numerous FDA approvals of medications for depressive disorders. Phase 3 psychiatric medications for depressive disorders seem to show novel mechanisms of action, modes of administration, and side effects.

***Lectura complementaria (una nueva apuesta de potenciación a punto de llegar): Durgam S, Earley WR, Kozauer SG, Chen C, Lakkis H, McIntyre RS, Stahl S. Lumateperone as Adjunctive Therapy in Patients With Major Depressive Disorder: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. *J Clin Psychiatry*. 2025 Aug 25;86(4):25m15848. doi: 10.4088/JCP.25m15848.

3. Jugando con la inflamación: la pirómana del disfrute de algunas depresiones
Savitz J, Figueroa-Hall LK, Teague TK, Yeh HW, Zheng H, Kuplicki R, Burrows K, El-Sabbagh N, Thomas M, Ewers I, Cha YH, Guinjoan S, Khalsa SS, Paulus MP, Irwin MR. Systemic Inflammation and Anhedonic Responses to an Inflammatory Challenge in Adults With Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial. Am J Psychiatry. 2025 Jun 1;182(6):560-568. doi: 10.1176/appi.ajp.20240142.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The authors sought to determine whether an inflammatory challenge with lipopolysaccharide (LPS) differentially impacts symptoms of anhedonia in participants with major depressive disorder with high (≥ 3 mg/L) and low (≤ 1.5 mg/L) serum C-reactive protein (CRP) concentrations.

METHODS: Sixty-eight participants with major depressive disorder were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive LPS (0.8 ng/kg body weight) or placebo (saline) in a parallel-group double-blind design. Participants were stratified according to baseline CRP concentrations, yielding four groups: high-CRP LPS (N=13), low-CRP LPS (N=19), high-CRP placebo (N=13), and low-CRP placebo (N=19). Blood was sampled at baseline, at 1, 1.5, 3.5, 6, and 24 hours, and 1 week after LPS or saline administration, with concurrent assessment of psychological outcomes. The primary outcome measure was the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), and the primary contrast of interest was the change between baseline and 1.5 hours (peak of the inflammatory response) in the high-CRP versus low-CRP groups receiving LPS. Secondary outcomes included the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and serum levels of three cytokines: interleukin-6 (IL-6), IL-10, and tumor necrosis factor (TNF). Data were analyzed with linear mixed models.

RESULTS: Significantly greater increases in self-reported anhedonia (on the SHAPS) and IL-6 levels were observed between baseline and 1.5 hours in the high-CRP versus low-CRP LPS groups. There were no significant differences for TNF and IL-10. The MADRS was not administered at 1.5 hours; secondary analyses showed a significant group-by-condition-by-time interaction driven by a greater decrease in MADRS scores between baseline and 24 hours in the high-CRP group.

CONCLUSIONS: Depressed individuals with systemic inflammation appeared to be biologically primed to respond more strongly to inflammatory stimuli, and psychologically, this sensitization impacted the symptom of anhedonia, the primary outcome.

***LECTURA COMPLEMENTARIA: Miller AH. Advancing an Inflammatory Subtype of Major Depression. *Am J Psychiatry*. 2025 Jun 1;182(6):516-524. doi: 10.1176/appi.ajp.20250289.

4. Estudio DEPRE'5 o... ¿Qué hacer cuando falla nuestra primera cita? (Un fantástico esfuerzo colectivo hecho realidad)

Pérez V, Puigdemont D, de Diego-Adeliño J, Elices M, Leal I, Cabello M, Rodríguez-Jiménez R, Álvarez-Mon MÁ, García-Fernández L, Aguilar García-Iturraspe EJ, Escartí MJ, Montejo AL, Montes JM, Usall J, Gallego-Nogueras A, Lujan E, López-Carrilero R, González-Pinto A, Ortiz-Jauregui A, Blanch J, Urretavizcaya M, Colom F, García-Campayo J, Ayuso-Mateos JL. The DEPRE'5 study: pragmatic, multicentre, five-arm, parallel-group randomised controlled trial with blinded assessment to compare treatment strategies in major depression after a failed selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Br J Psychiatry*. 2025 Jun 18;227(5):1-8. doi: 10.1192/bjp.2025.13.

ABSTRACT

BACKGROUND: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the first-line treatment for major depressive disorder (MDD), but initial outcomes can be modest.

Aims: To compare SSRI dose optimisation with four alternative second-line strategies in MDD patients unresponsive to an SSRI.

METHOD: Of 257 participants, 51 were randomised to SSRI dose optimisation (SSRI-Opt), 46 to lithium augmentation (SSRI+Li), 48 to nortriptyline combination (SSRI+NTP), 55 to switch to venlafaxine (VEN) and 57 to problem-solving therapy (SSRI+PST). Primary outcomes were week-6 response/remission rates, assessed by blinded evaluators using the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17). Changes in HDRS-17 scores, global improvement and safety outcomes were also explored. EudraCT No. 2007-002130-11.

RESULTS: Alternative second-line strategies led to higher response (28.2% v. 14.3%, odds ratio = 2.36 [95% CI 1.0-5.6], $p = 0.05$) and remission (16.9% v. 12.2%, odds ratio = 1.46, [95% CI 0.57-3.71], $p = 0.27$) rates, with greater HDRS-17 score reductions (-2.6 [95% CI -4.9 to -0.4], $p = 0.021$) than SSRI-Opt. Significant/marginally significant effects were only observed in both response rates and HDRS-17 decreases for VEN (odds ratio = 2.53 [95% CI 0.94-6.80], $p = 0.067$; HDRS-17 difference: -2.7 [95% CI -5.5 to 0.0], $p = 0.054$) and for SSRI+PST (odds ratio = 2.46 [95% CI 0.92 to 6.62], $p = 0.074$; HDRS-17 difference: -3.1 [95% CI -5.8 to -0.3], $p = 0.032$). The SSRI+PST group reported the fewest adverse effects, while SSRI+NTP experienced the most (28.1% v. 75%; $p < 0.01$), largely mild.

CONCLUSIONS: Patients with MDD and insufficient response to SSRIs would benefit from any other second-line strategy aside from dose optimisation. With limited statistical power, switching to venlafaxine and adding psychotherapy yielded the most consistent results in the DEPRE'5 study.

5. Estudio LQD: ¿Litio o Quetiapina? Un match decepcionante para el Tinder de la depresión resistente.

Cleare AJ, Kerr-Gaffney J, Goldsmith K, Zenasni Z, Yaziji N, Jin H, Colasanti A, Geddes JR, Kessler D, McAllister-Williams RH, Young AH, Barrera A, Marwood L, Taylor RW, Tee H; LQD Study Group. Clinical and cost-effectiveness of lithium versus quetiapine augmentation for treatment-resistant depression: a pragmatic, open-label, parallel-group, randomised controlled superiority trial in the UK. Lancet Psychiatry. 2025 Apr;12(4):276-288. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00028-8.

ABSTRACT

BACKGROUND: Lithium and quetiapine are first-line augmentation options for treatment-resistant depression; however, few studies have compared them directly, and none for longer than 8 weeks. We aimed to assess whether quetiapine augmentation therapy is more clinically effective and cost-effective than lithium for patients with treatment-resistant depression over 12 months.

METHODS: We did this pragmatic, open-label, parallel-group, randomised controlled superiority trial at six National Health Service trusts in England. Eligible participants were adults (aged ≥ 18 years) with a current episode of major depressive disorder meeting DSM-5 criteria, with a score of 14 or higher on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale at screening who had responded inadequately to two or more therapeutic antidepressant trials. Exclusion criteria included having a diagnosis of bipolar disorder or current psychosis. Participants were randomly assigned (1:1) to the decision to prescribe lithium or quetiapine, stratified by site, depression severity, and treatment resistance, using block randomisation with randomly varying block sizes. After randomisation, pre-prescribing safety checks were undertaken as per standard care before proceeding to trial medication initiation. The coprimary outcomes were depressive symptom severity over 12 months, measured weekly using the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, and time to all-cause treatment discontinuation. Economic analyses compared the cost-effectiveness of the two treatments from both an NHS and personal social services perspective, and a societal perspective. Primary analyses were done in the intention-to-treat population, which included all randomly assigned participants. People with lived experience were involved in the trial. The trial is completed and registered with the International Standard Randomised Controlled Trial registry, ISRCTN16387615.

FINDINGS: Between Dec 5, 2016, and July 26, 2021, 212 participants (97 [46%] male gender and 115 [54%] female gender) were randomly assigned to the decision to prescribe quetiapine (n=107) or lithium (n=105). The mean age of participants was 42.4 years (SD 14.0 years) and 188 (89%) of 212 participants were White, seven (3%) were of mixed ethnicity, nine (4%) participants were Asian, four (2%) were Black, three (1%) were of Other ethnicity, and ethnicity was not recorded for one (1%) participant. Participants in the quetiapine group had a significantly lower overall burden of depressive symptom severity than participants in the lithium group (area under the between-group differences curve -68.36 [95% CI -129.95 to -6.76; p=0.0296). Time to discontinuation did not significantly differ between the two groups. Quetiapine was more cost-effective than lithium. 32 serious adverse events were recorded in 18 participants, one of which was deemed possibly related to the trial medication in a female participant in the lithium group. The most common serious adverse event was overdose, occurring in three (3%) of 107 participants in the quetiapine group

(seven events) and three (3%) of 105 participants in the lithium group (five events).

INTERPRETATION: Results of the trial suggest that quetiapine is more clinically effective than lithium as a first-line augmentation option for reducing symptoms of depression in the long-term management of treatment-resistant depression, and is probably more cost-effective than lithium.

6. ¿Qué genes necesitas para que el Litio sea tu cita ideal?

Kraft J, Buspavanich P, Braun A, Panagiotaropoulou G, Schlattmann P, Buchbauer H, Heilbron K, Heilbronner U, Schulze TG, Ripke S, Ricken R, Adli M. Polygenic Contributions to Lithium Augmentation Outcomes in Unipolar Depression. JAMA Psychiatry. 2025 Nov 1;82(11):1137-1141. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.2039.

ABSTRACT

IMPORTANCE: Lithium augmentation is an effective treatment for patients with major depression after inadequate antidepressant response, but therapeutic outcomes vary considerably between individuals. Molecular studies may provide novel insights into treatment prediction and guide personalized therapy.

OBJECTIVE: To investigate the association of polygenic risk scores (PRS) for schizophrenia (SCZ), major depressive disorder (MDD), and bipolar disorder (BIP) with clinical outcomes after lithium augmentation.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: This cohort study analyzed prospectively assessed treatment outcomes in patients who underwent lithium augmentation. Disorder-specific PRS were calculated using well-powered genome-wide association study summary statistics. Participants were recruited from 13 psychiatric hospitals, primarily in the greater Berlin area, between 2008 and 2020. They were patients with MDD who showed inadequate response to at least 1 antidepressant, a baseline score of 12 or more on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-17), adequate treatment duration (≥ 4 weeks), and no diagnostic or co-medication changes. Data analysis was conducted between June 2022 and November 2023.

EXPOSURE: Polygenic risk scores for MDD, SCZ, or BIP.

Main outcomes and measures: Response was defined as a 50% or greater reduction in HAM-D-17 score, remission as a HAM-D-17 score of 7 or less. Cox proportional hazards models, adjusted for ancestry, demographic, and clinical covariates, were used to estimate hazard ratios (HRs) for favorable outcomes.

RESULTS: Among 193 patients (mean [SD] age, 49.5 [13.4] years; 118 [61.1%] female and 75 [38.9%] male), higher BIP-PRS were associated with both response (HR, 1.29; 95% CI, 1.02-1.63; $P = .03$) and remission (HR, 1.52; 95% CI, 1.14-2.04; $P = .004$), explaining 2.51% and 4.53% of the variability in treatment outcomes, respectively. Individuals in the highest tertile of the BIP-PRS distribution had a 2.02-fold (95% CI, 1.15-3.53) higher likelihood of response and a 2.26-fold (95% CI, 1.17-4.36) higher chance of remission compared with those in the lowest tertile. Additionally, lower MDD-PRS was associated with better response to lithium augmentation (HR, 0.81; 95% CI, 0.66-1.00; $P = .048$; Nagelkerke $R^2 = 1.99\%$). No significant associations were observed between SCZ-PRS and response (HR, 1.00; 95% CI, 0.80-1.24; $P = .97$) or remission (HR, 1.12; 95% CI, 0.85-1.48; $P = .42$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Individuals carrying a higher polygenic burden for BIP and lower polygenic risk for MDD are more likely to benefit from lithium augmentation. Our findings suggest that disease-related PRS may aid in developing treatment prediction models for lithium augmentation response in depression, potentially informing clinical decision-making.

***LECTURA COMPLEMENTARIA del Estudio ENLIGHTEN: otra historia de antidepresivos a la carta del ADN: Wang G, Aguado M, Spear MA, Alphs L, Chen C, Huang H, Lu XX, Doostzadeh J, Wu S, Wang S, Patel A, Nemeroff CB, Wang Z, Li A, Luo W. ANK3 as a Novel Genetic Biomarker for Liafensine in Treatment-Resistant Depression: The ENLIGHTEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2025 Dec 1;82(12):1186-1194. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.2416.

7. Pramipexol en TRD: ¿un viejo rockstar que busca una segunda oportunidad?

Browning M, Cowen PJ, Galal U, Baldwin A, Cleare AJ, Evans J, Huys QJM, Kessler D, Kurkar M, Nixon N, Rastogi A, Watson S, Yu LM, Mort S, Simon J, Laszewska A, Lewis AC, Roberts SM, Fiske V, Frending LM, Money C, Godlewska BR, Ryland HT, Halahakoon DC, Wright LA, Salas B, Peddada A, Wahba M, Taylor KS, Kerr-Gaffney J, Swiffen D, Zangani C, Smith KA, Harmer CJ, Geddes JR; PAX-D study group.

*Pramipexole augmentation for the acute phase of treatment-resistant, unipolar depression: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial in the UK. *Lancet Psychiatry*. 2025;12(8):579-589. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00194-4*

ABSTRACT

BACKGROUND: About 30% of patients with depression treated with antidepressant medication do not respond sufficiently to the first agents used. Pramipexole might usefully augment antidepressant medication in such cases of treatment-resistant depression, but data on its effects and tolerability are scarce. We aimed to assess the efficacy and tolerability of pramipexole augmentation of ongoing antidepressant treatment, over 48 weeks, in patients with treatment-resistant depression.

METHODS: We did a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial in which adults with resistant major depressive disorder were randomly assigned (1:1; using an online randomisation system) to 48 weeks of pramipexole (titrated to 2.5 mg) or placebo added to their ongoing antidepressant medication. The study was conducted in nine National Health Service Trusts in England. Participants, investigators, and researchers involved in recruitment and assessment were masked to group allocation, and the central pharmacy team dispensing the medication was not masked. The primary outcome was change from baseline to week 12 in the total score of the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomology self-report version (QIDS-SR16). The primary analysis was performed on the intention-to-treat population that included all eligible, randomly assigned participants. People with lived experience were involved in the design, oversight, and interpretation of the study. The trial was registered with ISCTRN (ISRCTN84666271) and EudraCT (2019-001023-13) and is complete.

FINDINGS: Between Feb 16 and May 29, 2024, 217 participants attended a screening visit, of whom 66 were excluded due to ineligibility. 151 participants were randomly assigned (75 to the pramipexole group and 75 to the placebo group, after one participant was found to be ineligible after randomisation). 84 (56%) participants were female and 66 (44%) were male and the mean age

of participants was 44.9 years (SD 14.0). Ethnicity data were not available. The mean QIDS-SR16 total score at baseline was 16.4 (SD 3.4) in the pramipexole group and 16.2 (3.5) in the placebo group. The mean dose of pramipexole received at week 12 was 2.3 mg (SD 0.45). Adjusted mean decrease from baseline to week 12 of the QIDS-SR16 total score was 6.4 (SD 4.9) for the pramipexole group and 2.4 (4.0) for the placebo group; the mean difference between groups was -3.91 (95% CI -5.37 to -2.45; $p < 0.0001$). Termination of trial treatment due to adverse events was more frequent in the pramipexole group (15 participants [20%]) than in the placebo group (four participants [5%]), with reported adverse events consistent with known side-effects of pramipexole, in particular nausea, headache, and sleep disturbance or somnolence.

INTERPRETATION: In this trial involving participants with treatment-resistant depression, pramipexole augmentation of antidepressant treatment, at a target dose of 2.5 mg, demonstrated a reduction in symptoms relative to placebo at 12 weeks but was associated with some adverse effects. These results suggest that pramipexole is a clinically effective option for reducing symptoms in patients with treatment-resistant depression. Future trials directly comparing pramipexole with existing treatments for this disorder are needed.

8. Y cuando viene el embarazo... ¿tratar o no tratar? Un artículo ideal para la era de las fake news y la sobre-desinformación.

Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Bateman BT. Untangling the Risks of Antidepressants in Pregnancy. N Engl J Med. 2025 Nov 27;393(21):2073-2075. doi: 10.1056/NEJMp2511434.

ABSTRACT

Despite ongoing controversy, data from studies explicitly addressing confounding by indication suggest that SSRI use during pregnancy carries little or no risk for the most serious adverse outcomes.

***Excelente LECTURA COMPLEMENTARIA “de la tierra” para entender cómo la depresión posparto remodela el cerebro: Ballesteros C, Paternina-Die M, Martínez-García M, López-Montoya G, Noguero I, Desco M, Vilarroya O, de Blas DM, Carmona S. Linking birth experience and perinatal depression symptoms to neuroanatomical changes in hippocampus and amygdala. *Sci Adv.* 2025 Mar 7;11(10):eadt5619. doi: 10.1126/sciadv.adt5619.

9. Manual de supervivencia para ahuyentar la depresión con un imán

Chen L, Fukuda AM, Jiang S, Leuchter MK, van Rooij SJH, Widge AS, McDonald WM, Carpenter LL. Treating Depression With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Clinician's Guide. Am J Psychiatry. 2025 Jun 1;182(6):525-541. doi: 10.1176/appi.ajp.20240859.

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation (TMS) applies electromagnetic pulses to stimulate cortical neurons. The antidepressant effect of the repetitive application of TMS (rTMS) was first shown

nearly three decades ago. The therapeutic potential of TMS has been extensively investigated, mostly in treatment-resistant depression (TRD). Studies have extensively evaluated stimulation parameters, treatment schedules, methods to localize the stimulation target, and different magnetic coil designs engineered for desired stimulation breadth and depth. Several of these stimulation protocols and coils/devices have received U.S. Food and Drug Administration (FDA) clearance for application in TRD and other neuropsychiatric disorders, such as obsessive-compulsive disorder. Some stimulation protocols, while not FDA-cleared, have substantial clinical trial-derived evidence to support their safety and antidepressant efficacy. The proliferation of rTMS translational and clinical research has resulted in the field's advancement. This clinician-oriented review contains an overview of fundamental TMS principles, physiological effects, and studies of rTMS in TRD. Also discussed are two innovations that are increasingly applied in the clinic: theta burst stimulation and accelerated scheduling. A synthesis of the key clinical considerations given to patient assessment and safety, treatment setup, and the minimization and management of adverse effects is provided.

10. ¿Por qué ELLAS sufren más con los REFRESCOS? El veneno burbujeante del intestino y del ánimo.

Edwin Thanarajah S, Ribeiro AH, Lee J, Winter NR, Stein F, Lippert RN, Hanssen R, Schiweck C, Fehse L, Bloemendaal M, Aichholzer M, Bouzouina A, Uckermark C, Welzel M, Repple J, Matura S, Meinert S, Bang C, Franke A, Leenings R, Konowski M, Ernsting J, Fisch L, Barkhau C, Thomas-Odenthal F, Usemann P, Teutenberg L, Straube B, Alexander N, Jamalabadi H, Nenadic I, Lügering A, Nitsch R, Kittel-Schneider S, Cryan JF, Reif A, Kircher T, Heider D, Dannlowski U, Hahn T. Soft Drink Consumption and Depression Mediated by Gut Microbiome Alterations. JAMA Psychiatry. 2025 Nov 1;82(11):1095-1102. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.2579.

ABSTRACT

IMPORTANCE: Soft drink consumption is linked to negative physical and mental health outcomes, but its association with major depressive disorder (MDD) and the underlying mechanisms remains unclear.

OBJECTIVE: To examine the association between soft drink consumption and MDD diagnosis and severity and whether this association is mediated by changes in the gut microbiota, particularly Eggerthella and Hungatella abundance.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: This multicenter cohort study was conducted in Germany using cross-sectional data from the Marburg-Münster Affective Cohort. Patients with MDD and healthy controls (aged 18-65 years) recruited from the general population and primary care between September 2014 and September 2018 were analyzed. Data analyses were conducted between May and December 2024.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Primary analyses included multivariable regression and analysis of variance (ANOVA) models examining the association between soft drink consumption and MDD diagnosis and symptom severity, controlling for site and education, and Eggerthella and Hungatella abundance, controlling for site, education, and library size. Mediation analyses tested whether microbiota abundance mediated the soft drink-MDD link.

RESULTS: A total of 405 patients with MDD (275 female patients [67.9%]; mean [SD] age, 36.37 [13.33] years) and 527 healthy controls (345 female controls [65.5%]; mean [SD] age, 35.33 [13.13] years) were included. Soft drink consumption predicted MDD diagnosis (odds ratio [OR], 1.081; 95% CI, 1.008-1.159; $P = .03$) and symptom severity ($P < .001$; partial η^2 [ηp^2], 0.012; 95% CI, 0.004-0.035), with stronger effects in women (diagnosis: OR, 1.167; 95% CI, 1.054-1.292; $P = .003$; severity: $P < .001$; ηp^2 , 0.036; 95% CI, 0.011-0.062). In women, consumption was linked to increased Eggerthella ($P = .007$; ηp^2 , 0.017; 95% CI, 0.0002-0.068), but not Hungatella abundance. Mediation analyses confirmed that Eggerthella significantly mediated the soft drink-MDD association (diagnosis: $P = .011$; severity: $P = .005$), explaining 3.82% and 5.00% of the effect, respectively.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: In this cohort study, it was found that soft drink consumption may contribute to MDD through gut microbiota alterations, notably involving Eggerthella. Public health strategies to reduce soft drink intake may help mitigate depression risk, especially among vulnerable populations; in addition, interventions for depression targeting the microbiome composition appear promising.

TOP 10
PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

7 | TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA: MÁS ALLÁ DE LA INGESTA

MARINA DÍAZ MARSÁ

PSIQUIATRA. RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) constituyen entidades psiquiátricas complejas que, actualmente, deben comprenderse desde un modelo biopsicosocial y de medicina de precisión. Epidemiológicamente, afectan de forma predominante a mujeres jóvenes, si bien progresivamente se observa un inicio más precoz y un aumento sostenido de la prevalencia, siendo la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por atracón (TA) los subtipos más frecuentes y con mayor impacto sanitario. Clínicamente, su curso es a menudo grave y fluctuante, con elevada comorbilidad psiquiátrica y médica, tendencia a la cronicidad y un riesgo aumentado de conductas autolesivas y suicidas. Es conocido que, los factores socioculturales contemporáneos, como la sobrevaloración de la imagen corporal y la influencia de las redes sociales, contribuyen activamente al inicio y el mantenimiento del trastorno. Pero más allá de ello, y desde una perspectiva psicopatológica, los TCA pueden interpretarse, como una forma de expresar y regular un malestar emocional profundo sobre una base biológica vulnerable y en un contexto sociocultural determinado. En este sentido, los antecedentes traumáticos tempranos, las alteraciones del apego y la disfunción familiar actúan de manera decisiva como moduladores del inicio, la gravedad y el pronóstico. Paralelamente, los avances en neurobiología han permitido identificar marcadores no relacionados con la ingesta, que parecen jugar un papel crucial en la etiopatogenia de estos trastornos. Entre otros, marcadores relacionados con la impulsividad, la disregulación emocional, la cognición social y la respuesta al estrés, así como con alteraciones en los circuitos de recompensa, control inhibitorio e interocepción, sistemas serotoninérgicos, eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, procesos inflamatorios y eje intestino-cerebro. Estos marcadores parecen separar la anorexia nerviosa restrictiva del resto de los TCA que presentan sintomatología bulímica. En consecuencia, el abordaje terapéutico debe ser necesariamente multimodal e individualizado, integrando intervenciones nutricionales, psicoterapéuticas especializadas —especialmente la terapia cognitivo-conductual y tratamientos centrados en la regulación emocional, en la mentalización y en el abordaje del trauma junto con tratamiento farmacológico ajustado al perfil clínico. En este marco, los agonistas del receptor GLP-1 emergen como una opción potencialmente útil en subgrupos seleccionados, especialmente en el TA asociado a obesidad y conductas de atracón, al modular tanto los mecanismos periféricos de saciedad como los circuitos centrales de recompensa, si bien su uso debe ser cuidadosamente evaluado e integrado en un tratamiento psiquiátrico global, con el objetivo final de mejorar el pronóstico y reducir la carga individual, familiar y social de los TCA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Bryant E, Touyz S, Oldershaw A, Treasure J, Maguire S.* Anorexia nervosa: 150 years of critical theory. *J Eat Disord.* 2026 Jan 18;14:???. doi:10.1186/s40337-026-01528-7. Online ahead of print. PMID: 41549282.
2. *Attia E, Walsh BT.* Eating disorders: A review. *JAMA.* 2025 Apr 8;333(14):1242–1252. doi:10.1001/jama.2025.0132. PMID: 40048192.
3. *Phillipou A, Schmidt U, Neill E, Miles S, McGorry PD, Eddy KT.* Anorexia nervosa: Facts, frustrations, and the future. *JAMA Psychiatry.* 2025 Aug 1;82(8):844–847. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.0812.
4. *Tempia Valenta S, Atti AR, Marcolini F, Rossi Grauenfels D, Giovannardi G, Fanelli G, et al.* The gut microbiota's role in bulimia nervosa and binge eating disorder: Etiological insights and therapeutic implications from a scoping review. *Neurosci Appl.* 2025.
5. *Termorshuizen JD, Davies HL, Lee SH, Dennis JK, Hübel C, Johnson JS, et al.* Genome-wide association studies of binge eating behaviour and anorexia nervosa yield insights into the unique and shared biology of eating disorder phenotypes. *medRxiv [Preprint].* 2025 May 8:2025.01.31.25321397. doi:10.1101/2025.01.31.25321397. PMID: 40385383.
6. *Rodríguez-Quiroga A, MacDowell KS, Leza JC, Carrasco JL, Díaz-Marsá M.* Childhood trauma determines different clinical and biological manifestations in patients with eating disorders. *Eat Weight Disord.* 2021 Apr;26(3):847–857. doi:10.1007/s40519-020-00922-7. PMID: 32424563.
7. *de la Higuera-Gonzalez P, Galvez-Merlin A, Marcos-Diaz B, Calvo A, Carrasco-Diaz A, Ayad-Ahmed W, et al.* Social cognition in women with eating disorders: Differences between the restrictive and purgative profiles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2025 Dec 20;143:111556. doi:10.1016/j.pnpbp.2025.111556.
8. *Ruiz-Guerrero F, Gómez del Barrio A, de la Torre-Luque A, MacDowell KS, Beato-Fernández L, Castro Fuentes L, et al.* Oxytocin and rejection sensitivity: A comparative biomarker study in women with borderline personality and eating disorders. *Span J Psychiatry Ment Health.* 2025 May 23;S2950-2853(25)00022-5. doi:10.1016/j.sjpmh.2025.04.002.

9. *González-Gómez M, López-Villatoro JM, Galvez-Merlin A, Fuentes-García N, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Dissociative symptoms associated with phenotypical characteristics in eating disorders: A systematic review. Clin Psychol Psychother. 2025 Nov-Dec;32(6):e70201. doi:10.1002/cpp.70201. PMID: 41383127.*

10. *Aoun L, Almardini S, Saliba F, Haddadin F, Mourad O, Jdaidani J, et al. GLP-1 receptor agonists: A novel pharmacotherapy for binge eating (binge eating disorder and bulimia nervosa)? A systematic review. J Clin Transl Endocrinol. 2024 Feb 29;35:100333. doi:10.1016/j.jcte.2024.100333.*

TOP10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

8 | ADICCIONES Y PATOLOGÍA DUAL

MARTA TORRENS

INSTITUT DE SALUT MENTAL, HOSPITAL DEL MAR, BARCELONA

RESEARCH INTITUTE HOSPITAL DEL MAR, BARCELONA

U. POMPEU-FABRA, U. VIC -U. CENTRAL DE CATALUNYA,

RED DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE ADICCIONES (RIAPAD)

World Drug Report 2025

<https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2025.html>

European Drug Report 2025: Trends and Developments

https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025_en

El análisis de los indicadores relacionados con la oferta de drogas ilícitas en la Unión Europea sugiere que los flujos de drogas parecen ser resilientes a numerosos cambios en el mercado, con una alta disponibilidad para todos los tipos de sustancias. Existe una amplia disponibilidad de una gama más amplia de drogas, a menudo de alta potencia o pureza, donde el conocimiento sobre los riesgos para la salud es limitado. Para algunas drogas, como el cannabis, existe una creciente diversificación de productos de consumo disponibles en el mercado (como aceites, extractos, comestibles y productos de vapeo). En el caso de la cocaína, los niveles de incautaciones reportadas en Europa han seguido aumentando año tras año. En el caso de las drogas sintéticas, como las anfetaminas, el MDMA y las catinonas, existe evidencia de un aumento de la producción en Europa, y existe la preocupación de que esta producción local, más cercana a los mercados de consumo, pueda desencadenar cambios más rápidos en las tendencias de consumo. La creciente integración de nuevos estimulantes en el mercado de drogas ilícitas de Europa, junto con sustancias ilícitas de uso más común, plantea desafíos cambiantes en términos de la sensibilidad de los sistemas de monitoreo existentes a los daños emergentes y la idoneidad de las respuestas existentes.

Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2025

https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_ESTUDES.htm

PRINCIPALES RESULTADOS

El alcohol mantiene su posición como la sustancia psicoactiva con la prevalencia de consumo más alta. Casi tres cuartas partes (el 73,9%) de los estudiantes de Enseñanza Secundaria de 14 a 18 años declaran haberla consumido alguna vez en su vida. Este dato refleja un descenso de dos puntos porcentuales respecto a 2023 (75,9%). La tendencia descendente se mantiene en los marcos temporales más cercanos: la prevalencia en los últimos 12 meses cayó 2,6 puntos

porcentuales, y en los últimos 30 días disminuyó desde el 56,6% en 2023 hasta el 51,8% en 2025. La edad media de inicio en el consumo de alcohol se ha mantenido estable en 13,9 años, un valor constante desde 2012. No obstante, la edad de inicio del consumo semanal se sitúa en 14,8 años, recuperando los niveles de 2010, y la edad de la primera borrachera se establece en 14,6 años. Es fundamental el descenso en las prácticas de riesgo asociadas al alcohol: el porcentaje de alumnos que reportaron haberse emborrachado en los últimos 30 días cayó del 20,8% al 17,2% (el valor más bajo desde el año 2000), y el binge drinking (consumo en atracón) se situó en el 24,7%, marcando también el mínimo histórico.

El tabaco se sitúa en segunda posición y continúa una sólida tendencia a la baja, registrando los datos más bajos de toda la serie histórica en cualquier tramo temporal. La prevalencia de consumo alguna vez en la vida se reduce al 27,3%, experimentando una caída de 6,1 puntos porcentuales respecto a 2023 (33,4%). En los últimos 30 días, el consumo se fija en el 15,5%. El consumo diario de tabaco en el último mes es del 4,3%, lo que representa un descenso de 3,2 puntos respecto a 2023 y el valor más bajo de la serie. La edad de inicio en el consumo se mantiene en 14,1 años desde 2016, aunque la edad de inicio del consumo diario se anticipa levemente a los 14,4 años. El cannabis es la tercera droga más consumida y la primera de carácter ilegal. Su consumo alguna vez en la vida es del 21,0%, lo que supone una bajada de 5,9 puntos porcentuales en comparación con 2023 (26,9%). Este dato consolida una tendencia descendente y establece un nuevo mínimo histórico en la serie. En los últimos 30 días, la prevalencia es del 11,6%. La edad media de inicio se sitúa en 14,8 años, una décima menos que en 2023 y regresando a valores observados en 2016. Los hipnosedantes (tranquilizantes/somníferos con o sin receta) son la cuarta sustancia con mayor prevalencia de consumo. El 17,9% de los estudiantes declara haberlos tomado alguna vez en la vida, lo que implica un descenso de 1,7 puntos porcentuales y el primer retroceso en su prevalencia desde 2014. La edad media de inicio desciende ligeramente a 14,0 años. El consumo sin receta médica alguna vez en la vida se sitúa en el 9,5%, siendo similar al del año anterior (9.7%).

En cuanto a las drogas ilegales de menor prevalencia, la cocaína (polvo y/o base) se mantiene estancada en la prevalencia de 2023: 2,9% alguna vez en la vida y 2,3% en el último año. Sin embargo, la edad media de inicio en el consumo de cocaína ha seguido reduciéndose paulatinamente, situándose en 14,7 años, la edad más temprana de toda la serie histórica. El éxtasis pierde fuerza en todos los tramos temporales analizados, situándose en 2,4% el consumo alguna vez en la vida. La edad media de inicio del éxtasis también cae a 15,0 años, siendo la menor edad de inicio de consumo desde que se tiene registro.

La prevalencia de consumo de las principales sustancias psicoactivas en los últimos 12 meses aumenta generalmente con la edad. En esta edición, el consumo de alcohol se dispara del 50,2% entre los alumnos de 14 años al 84,7% entre los de 18 años. El tabaco sigue una tendencia similar, ascendiendo del 8,7% entre los alumnos de 14 años hasta el 31,0% entre los de 18 años. El cannabis aumenta desde el 6,2% en los alumnos de 14 años hasta el 21,5% en los de 18 años, con un gran salto al pasar de 15 a 16 años (10,4% vs 19,8%). El consumo de cocaína es del 1,4% entre los estudiantes de 14 años, alcanza un pico entre los de 17 años 2,6%, y experimenta una leve caída en los de 18 años (2,1%). El consumo de éxtasis, aunque refleja unos valores más residuales, sigue la misma línea respecto a la edad que la cocaína, siendo los alumnos de 17 años los que tiene el mayor consumo (2,0%).

Respecto a las diferencias por sexo, se observa un descenso generalizado del consumo en la mayoría de las drogas tanto entre los chicos como entre las chicas. Si bien, sigue siendo mayor las prevalencias de las chicas en las sustancias de mayor consumo, a excepción del cannabis. Sin embargo, en el consumo diario el alcohol y el tabaco es mayor el consumo de los hombres.

Hendershot CS, Bremner MP, Paladino MB, Kostantinis G, Gilmore TA, Sullivan NR, Tow AC, Dermody SS, Prince MA, Jordan R, McKee SA, Fletcher PJ, Claus ED, Klein KR. Once-Weekly Semaglutide in Adults With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2025 Apr 1;82(4):395-405. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.4789. PMID: 39937469; PMCID: PMC11822619.

IMPORTANCE: Preclinical, observational, and pharmacoepidemiology evidence indicates that glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs) may reduce alcohol intake. Randomized trials are needed to determine the clinical significance of these findings.

OBJECTIVE: To evaluate the effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on alcohol consumption and craving in adults with alcohol use disorder (AUD).

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: This was a phase 2, double-blind, randomized, parallel-arm trial involving 9 weeks of outpatient treatment. Enrollment occurred at an academic medical center in the US from September 2022 to February 2024. Of 504 potential participants assessed, 48 non-treatment-seeking participants with AUD were randomized.

INTERVENTION: Participants received semaglutide (0.25 mg/week for 4 weeks, 0.5 mg/week for 4 weeks, and 1.0 mg for 1 week) or placebo at weekly clinic visits.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: The primary outcome was laboratory alcohol self-administration, measured at pretreatment and posttreatment (0.5 mg/week). Secondary and exploratory outcomes, including prospective changes in alcohol consumption and craving, were assessed at outpatient visits.

RESULTS: Forty-eight participants (34 [71%] female; mean [SD] age, 39.9 [10.6] years) were randomized. Low-dose semaglutide reduced the amount of alcohol consumed during a posttreatment laboratory self-administration task, with evidence of medium to large effect sizes for grams of alcohol consumed (β , -0.48; 95% CI, -0.85 to -0.11; $P = .01$) and peak breath alcohol concentration (β , -0.46; 95% CI, -0.87 to -0.06; $P = .03$). Semaglutide treatment did not affect average drinks per calendar day or number of drinking days, but significantly reduced drinks per drinking day (β , -0.41; 95% CI, -0.73 to -0.09; $P = .04$) and weekly alcohol craving (β , -0.39; 95% CI, -0.73 to -0.06; $P = .01$), also predicting greater reductions in heavy drinking over time relative to placebo (β , 0.84; 95% CI, 0.71 to 0.99; $P = .04$). A significant treatment-by-time interaction indicated that semaglutide treatment predicted greater relative reductions in cigarettes per day in a subsample of individuals with current cigarette use (β , -0.10; 95% CI, -0.16 to -0.03; $P = .005$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: These findings provide initial prospective evidence that low-dose semaglutide can reduce craving and some drinking outcomes, justifying larger clinical trials to evaluate GLP-1RAs for alcohol use disorder.

Gomez-Mancilla B, Dürsteler KM, Vogel M, Herdener M, Torrens M, Gálvez BP, Gual A, Corral RM, Kuper EI, Mosca DL, Dumitras S, Pezous N, Berkheimer M, Walker E, Gasparini F, Cha JH, Dolmetsch R. Mavoglurant reduces cocaine use in patients with cocaine use disorder in a phase 2 clinical trial. Sci Transl Med. 2025 Apr 2;17(792):eadi4505. doi: 10.1126/scitranslmed.adi4505. Epub 2025 Apr 2. PMID: 40173260.

Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) is involved in cocaine reward processing and addiction. Preclinical studies suggest that blocking this receptor inhibits cocaine self-administration and seeking behavior in rodents.

We assessed a selective noncompetitive antagonist of mGluR5 called mavoglurant in a phase 2 randomized, placebo-controlled clinical trial of 68 adults with cocaine use disorder. Study participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to an up-titrating schedule of oral mavoglurant twice daily up to 200 mg for 98 days or placebo. The primary end point was the proportion of cocaine use days over the treatment period assessed by a retrospective self-report using Timeline Follow back. Secondary end points were urine analysis of the cocaine metabolite benzoylecgonine and alcohol use measured by Timeline Follow back assessment. Exploratory end points included testing for cocaine and alcohol metabolites in hair samples. The posterior probability of mavoglurant reducing cocaine use at the end of treatment was $\geq 99.0\%$ for a treatment difference < 0 and $\geq 36.6\%$ for a treatment difference $< -10\%$. The difference between mavoglurant and placebo was also assessed using analysis of covariance ($P = 0.021$). Urine benzoylecgonine concentration was lower in the mavoglurant-treated group versus placebo ($P = 0.025$); there was reduced alcohol consumption in the treatment group ($P = 0.072$). Seventy-six percent (randomized set) and 79% (safety analysis set) of patients completed the final treatment visit. Adverse events in the treatment group were headache, dizziness, and nausea. In this small and short trial, mavoglurant reduced cocaine and alcohol use in patients with chronic cocaine use disorder.

Di Nicola M, Pepe M, Bonomo L, Milintenda M, Panaccione I, Brugnoli R, Sani G. A Preliminary Report on the Effects of Daridorexant in Patients with Comorbid Insomnia and Substance Use Disorders. Pharmaceuticals (Basel). 2025 Mar 6;18(3):378. doi: 10.3390/ph18030378. PMID: 40143154; PMCID: PMC11946062.

BACKGROUND. Sleep disturbances are frequent in patients with substance use disorders (SUDs) and are associated with craving and addiction relapses, leading to increased clinical severity and detrimental outcomes. Daridorexant, a selective dual orexin receptor antagonist, has been approved for persistent insomnia disorder (ID), but specific insights on patients with SUDs are lacking. **Methods.** This observational, retrospective study investigated the effects of a three-month treatment with daridorexant (50 mg/day) in 41 outpatients with comorbid IDs and SUDs. Improvement in subjective sleep measures, assessed with the Insomnia Severity Index (ISI) and subjective total sleep time, was the primary outcome measure. Changes in anxiety and depression symptoms, quality of life, clinical global severity, and craving were also investigated through the following: Hamilton Anxiety and Depression Rating Scale; Five-item World Health Organization

Well-Being Index; Clinical Global Impression Severity Scale; Visual Analog Scale for Craving. Results. All sleep outcomes significantly improved throughout treatment, which was generally safe and well tolerated, with mild and transient drowsiness and sluggishness reported in 21.1% of patients. Similar improvements were observed in psychopathology, quality of life, and craving, and positive correlations were found among ISI scores and anxiety/depression symptoms and craving. An abstinence rate (i.e., absence of any substance use, regardless of the amount, throughout treatment) of 65.8% was also detected at the endpoint. Conclusions. These preliminary findings suggest that daridorexant might represent a promising tool for treating insomnia in patients with SUDs. Identifying interventions effectively targeting insomnia with a good safety/tolerability profile in SUDs is crucial to achieve remission and full functional recovery.

De Filippis S, Martinotti G, Nicoletti F, Mastrostefano A, Trovini G, Pugliese A, Di Nicola M. Major Depression in Comorbidity with Substance use Disorders: Patients' Features and Clinical-Neurobiological Rationale of Antidepressant Treatments. Curr Neuropharmacol. 2025;23(3):256-275. doi: 10.2174/1570159X22666240827165327. PMID: 39219428; PMCID: PMC11808588.

The frequent co-occurrence of major depressive disorder (MDD) and substance use disorders (SUDs) entails significant clinical challenges. Compared to patients with MDD alone, patients with MDD and SUD often show increased anhedonia, emotional blunting, and impaired cognitive function. These symptoms lead to an inability to control cravings, more substance use, increased relapse rates, and poor adherence to the treatment. This fosters a detrimental cycle leading to more severe depressive symptoms, functional impairment, and chronicity, culminating in heightened morbidity, mortality, and healthcare resource utilization. Data on antidepressant treatment of MDD-SUD patients are inconclusive and often conflicting because of a number of confounding factors in clinical trials or difficulty in dissecting the specific contributions of pharmacological versus psychological interventions in real-world studies. The patient's unique clinical features and specific SUD and MDD subtypes must be considered when choosing treatments. Ideally, drug treatment for MDD-SUD should act on both conditions and address core symptoms such as anhedonia, craving, and cognitive dysfunction while ensuring minimal emotional blunting, absence of drug interactions, and no addictive potential. This approach aims to address unmet needs and optimize the outcomes in a clinical population often underrepresented in treatment paradigms.

Hsu M, Shah A, Jordan A, Gold MS, Hill KP. Therapeutic Use of Cannabis and Cannabinoids: A Review. JAMA. 2026 Jan 27;335(4):345-359. doi: 10.1001/jama.2025.19433. PMID: 41296368.

IMPORTANCE: Approximately 27% of adults in the US and Canada report having ever used cannabis for medical purposes. An estimated 10.5% of the US population reports using cannabidiol (CBD), a chemical compound extracted from cannabis that does not have psychoactive effects, for therapeutic purposes.

OBSERVATIONS: Conditions for which cannabinoids have approval from the US Food and Drug Administration include HIV/AIDS-related anorexia, chemotherapy-induced nausea and vomiting, and certain pediatric seizure disorders. A meta-analysis of randomized clinical trials reported a small but significant reduction in nausea and vomiting from various causes (eg, chemotherapy, cancer) when comparing prescribed cannabinoids (eg, dronabinol, nabilone) with placebo or active comparators (eg, alizapride, chlorpromazine; standardized mean difference [SMD], -0.29 [95% CI, -0.39 to -0.18]). A meta-analysis of randomized clinical trials among patients with HIV/AIDS reported that cannabinoids had a moderate effect on increasing body weight compared with placebo (SMD, 0.57 [95% CI, 0.22 to 0.92]). Evidence-based guidelines do not recommend the use of inhaled or high-potency cannabis ($\geq 10\%$ or 10 mg $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol [$\Delta 9$ -THC]) for medical purposes. High-potency cannabis compared with low-potency cannabis use is associated with increased risk of psychotic symptoms (12.4% vs 7.1%) and generalized anxiety disorder (19.1% vs 11.6%). A meta-analysis of observational studies reported that 29% of individuals who used cannabis for medical purposes met criteria for cannabis use disorder. Daily inhaled cannabis use compared with nondaily use was associated with an increased risk of coronary heart disease (2.0% vs 0.9%), myocardial infarction (1.7% vs 1.3%), and stroke (2.6% vs 1.0%). Evidence from randomized clinical trials does not support the use of cannabis or cannabinoids for most conditions for which it is promoted, such as acute pain and insomnia. Before considering cannabis or cannabinoids for medical use, clinicians should consult applicable institutional, state, and national regulations; evaluate for drug-drug interactions; and assess for contraindications (eg, pregnancy) or conditions in which risks likely outweigh benefits (eg, schizophrenia or ischemic heart disease). For patients using cannabis or cannabinoids for treatment of medical conditions, clinicians should discuss harm reduction strategies, including avoiding concurrent use with alcohol or other central nervous system depressants such as benzodiazepines, using the lowest effective dose, and avoiding use when driving or operating machinery.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Evidence is insufficient for the use of cannabis or cannabinoids for most medical indications. Clear guidance from clinicians is essential to support safe, evidence-based decision-making. Clinicians should weigh benefits against risks when engaging patients in informed discussions about cannabis or cannabinoid use.

Rittiphairoj T, Leslie L, Oberste JP, Yim TW, Tung G, Bero L, Riggs P, Hutchison K, Samet J, Li T. High-Concentration Delta-9-Tetrahydrocannabinol Cannabis Products and Mental Health Outcomes : A Systematic Review. Ann Intern Med. 2025 Oct;178(10):1429-1440. doi: 10.7326/ANNALS-24-03819. Epub 2025 Aug 26. PMID: 40854216.

BACKGROUND: Rapid changes in the legalized cannabis market have led to the predominance of high-concentration delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) cannabis products.

Purpose: To systematically review associations of high-concentration THC cannabis products with mental health outcomes.

DATA SOURCES: Ovid MEDLINE through May 2025; EMBASE, Allied and Complementary Medicine Database, Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effects, CINAHL, and

Toxicology Literature Online through August 2024.

Study selection: Two reviewers independently selected studies with high-concentration THC defined as greater than 5 mg or greater than 10% THC per serving or labeled as “high-potency concentrate,” “shatter,” or “dab.”

DATA EXTRACTION: Outcomes included anxiety, depression, psychosis or schizophrenia, and cannabis use disorder (CUD). Results were categorized by association direction and by study characteristics. Therapeutic studies were defined by use of cannabis to treat medical conditions or symptoms.

DATA SYNTHESIS: Ninety-nine studies (221 097 participants) were included: randomized trials (42%), observational studies (47%), and other interventional study designs (11%); more than 95% had moderate or high risk of bias. In studies not testing for therapeutic effects, high-concentration THC products showed consistent unfavorable associations with psychosis or schizophrenia (70%) and CUD (75%). No therapeutic studies reported favorable results for psychosis or schizophrenia. For anxiety and depression, 53% and 41% of nontherapeutic studies, respectively, reported unfavorable associations, especially among healthy populations. Among therapeutic studies, nearly half found benefits for anxiety (47%) and depression (48%), although some also found unfavorable associations (24% and 30%, respectively).

LIMITATION: Moderate and high risk of bias of individual studies and limited evaluation of contemporary products.

CONCLUSION: High-concentration THC products are associated with unfavorable mental health outcomes, particularly for psychosis or schizophrenia and CUD. There was some low-quality evidence, inconsistent by population, for therapeutic benefits for anxiety and depression.

TOP10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

9 INFANTO-JUVENIL

DRA. COVADONGA MARTÍNEZ

PSIQUIATRA. COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN EN EL INSTITUTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN.

A lo largo del año 2025 se han publicado numerosos artículos de interés sobre factores de riesgo y protección para la salud mental infanto-juvenil, genética, neurobiología y trayectorias de desarrollo cerebral, así como sobre la prevención y tratamiento de diversos trastornos mentales y del neurodesarrollo. A continuación, se presenta un resumen por temáticas de algunos de los más relevantes.

GENÉTICA

1. Autismo

Decomposition of phenotypic heterogeneity in autism reveals underlying genetic programs.

Litman A, Sauerwald N, Green Snyder L, Foss-Feig J, Park CY, Hao Y, Dinstein I, Theesfeld CL, Troyanskaya OG. Nat Genet. 2025 Jul;57(7):1611-1619. doi: 10.1038/s41588-025-02224-z. Epub 2025 Jul 9. PMID: 40634707

Este estudio, basado en una gran cohorte con datos genotípicos y fenotípicos (n = 5,392), identifica cuatro clases latentes de autismo basadas en perfiles conductuales y rasgos comórbidos, y vincula cada clase a programas genéticos y moleculares distintos, que incluyen variación común, variantes de novo y heredadas. Los investigadores muestran cómo las diferencias en el momento en que los genes relevantes para cada clase actúan sobre el desarrollo se relacionan con las diferencias en el fenotipo clínico, lo que revela cómo las influencias genéticas contribuyen a la complejidad fenotípica del autismo.

Polygenic and developmental profiles of autism differ by age at diagnosis.

Zhang X, Grove J, Gu Y, Buus CK, Nielsen LK, Neufeld SAS, Koko M, Malawsky DS, Wade EM, Verhoef E, Gui A, Hegemann L; APEX Consortium; iPSYCH Autism Consortium; PGC-PTSD Consortium; Geschwind DH, Wray NR, Havdahl A, Ronald A, St Pourcain B, Robinson EB, Bourgeron T, Baron-Cohen S, Børglum AD, Martin HC, Warrier V. Nature. 2025 Oct;646(8087):1146-1155. doi: 10.1038/s41586-025-09542-6. Epub 2025 Oct 1. PMID: 41034588

Utilizando datos longitudinales de cuatro cohortes independientes, este trabajo demuestra que las variantes genéticas comunes explican aproximadamente el 11 % de la variabilidad en la edad de diagnóstico del autismo. Identifica dos factores poligénicos modestamente correlacionados, asociados con un diagnóstico más temprano frente a uno más tardío, lo que sugiere que la arquitectura genética y las trayectorias del desarrollo difieren en función del momento en que se identifica el autismo.

2. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Rare genetic variants confer a high risk of ADHD and implicate neuronal biology.

Demontis D, Duan J, Hsu YH, Pintacuda G, Grove J, Nielsen TT, Thirstrup J, Martorana M, Botts T, Satterstrom FK, Bybjerg-Grauholm J, Tsai JHY, Glerup S, Hoogman M, Buitelaar J, Klein M, Ziegler GC, Jacob C, Grimm O, Bayas M, Kobayashi NF, Kittel-Schneider S, Lesch KP, Franke B, Reif A, Agerbo E, Werge T, Nordentoft M, Mors O, Mortensen PB, Lage K, Daly MJ, Neale BM, Børglum AD. Nature. 2026 Jan;649(8098):909-917. doi: 10.1038/s41586-025-09702-8. Epub 2025 Nov 12. PMID: 41224997

Este estudio analizó variantes raras codificantes en 8.895 personas con TDAH y 53.780 controles mediante secuenciación del exoma. Identificó tres genes de riesgo (MAP1A, ANO8 y ANK2) implicados en procesos

como organización del citoesqueleto, función sináptica y procesamiento de ARN. Estos genes muestran alta expresión durante el desarrollo cerebral y en neuronas GABAérgicas y dopaminérgicas. Las variantes raras deletereas se asociaron con menor nivel educativo, menor estatus socioeconómico y menor CI. La discapacidad intelectual en TDAH se relacionó con mayor carga global de variantes raras, mientras que otras comorbilidades psiquiátricas se asociaron a genes específicos. Los resultados apoyan un papel relevante de las variantes raras en la heterogeneidad clínica del TDAH.

Genome-wide association meta-analysis of childhood ADHD symptoms and diagnosis identifies new loci and potential effector genes.

van der Laan CM, Ip HF, Schipper M, Hottenga JJ, St Pourcain B, Zayats T, Pool R, Krapohl EML, Brikell I, Soler Artigas M, Cabana-Domínguez J, Llonga N, Nolte IM, Bolhuis K, Palviainen T, Zafarmand H, Gordon S, Aliev F, Burt SA, Wang CA, Saunders G, Karhunen V, Adkins DE, Border R, Peterson RE, Prinz JA, Thiering E, Vilor-Tejedor N, Ahluwalia TS, Allegrini A, Rimfeld K, Chen Q, Lu Y, Martin J, Bosch R, Ramos-Quiroga JA, Neumann A, Ensink J, Grasby KL, Morosoli JJ, Tong X, Marrington S, Scott JG, Shabalin AA, Corley R, Evans LM, Sugden K, Alemany S, Sass L, Vinding R, Ehli EA, Hagenbeek FA, Derks EM, Larsson H, Snieder H, Cecil C, Whipp AM, Korhonen T, Vuoksima E, Rose RJ, Uitterlinden AG, Haavik J, Harris JR, Helgeland Ø, Johansson S, Knudsen GPS, Njolstad PR, Lu Q, Rodriguez A, Henders AK, Mamun A, Najman JM, Brown S, Hopfer C, Krauter K, Reynolds CA, Smolen A, Stallings M, Wadsworth S, Wall TL, Eaves L, Silberg JL, Miller A, Havdahl A, Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Bønnelykke K, Sunyer J, Arseneault L, Standl M, Heinrich J, Boden J, Pearson J, Horwood J, Kennedy M, Poulton R, Maes HH, Hewitt J, Copeland WE, Middeldorp CM, Williams GM, Wray N, Järvelin MR, McGue M, Iacono W, Caspi ... See abstract for full author list → Nat Genet. 2025 Oct;57(10):2427-2435. doi: 10.1038/s41588-025-02295-y. Epub 2025 Sep 17. PMID: 40962958

Este estudio realizó un metaanálisis genómico de síntomas y diagnóstico de TDAH en más de 70,000 individuos. Se identificaron 39 loci genéticos independientes, 17 de ellos nuevos, y 22 posibles genes efecto relacionados con nuevos procesos biológicos. Se observaron correlaciones genéticas negativas con rasgos cognitivos. Las puntuaciones poligénicas basadas en el análisis combinado tuvieron mejor rendimiento predictivo que las basadas únicamente en los síntomas o diagnóstico. Los resultados apoyan que el TDAH clínico representa el extremo de una vulnerabilidad continua y muestran que incluir recuentos de síntomas ayuda a identificar nuevos genes implicados en el trastorno.

FACTORES DE RIESGO Y PROTECCIÓN

3. Violencia y adversidad infantil

Prevalence of sexual violence against children and age at first exposure: a global analysis by location, age, and sex (1990-2023).

Cagney J, Spencer C, Flor L, Herbert M, Khalil M, O'Connell E, Mullany E, Bustreo F, Singh Chandan J, Metheny N, Knaul F, Gakidou E. Lancet. 2025 May 24;405(10492):1817-1836. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00311-3. Epub 2025 May 8. PMID: 40347967

Este estudio estimó la prevalencia de violencia sexual contra niños, niñas y adolescentes en 204 países entre 1990 y 2023, utilizando modelos espaciotemporales y ajustando por diferencias metodológicas entre estudios. En 2023, la prevalencia global estandarizada por edad fue del 18,9 % en mujeres y del 14,8 % en varones, con importantes variaciones regionales y nacionales. Las estimaciones se han mantenido relativamente estables desde 1990. A nivel mundial, el 67,3 % de las mujeres y el 71,9 % de los varones supervivientes experimentaron la primera agresión antes de los 18 años. Los autores señalan que, dada la escasez de datos y las dificultades de medición, las cifras probablemente infraestiman la magnitud real del problema. Los resultados subrayan la alta prevalencia global y la necesidad urgente de estrategias preventivas dirigidas a la infancia.

Dimensions of Early-Life Adversity Are Differentially Associated With Patterns of Delayed and Accelerated Brain Maturation.

Beck D, Whitmore L, MacSweeney N, Brieant A, Karl V, de Lange AG, Westlye LT, Mills KL, Tamnes CK. *Biol Psychiatry*. 2025 Jan 1;97(1):64-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.07.019. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39084501

Este estudio analizó la asociación entre distintas dimensiones de adversidad temprana (ELA) y el desarrollo cerebral en más de 9.000 niños de la cohorte ABCD, utilizando neuroimagen estructural, de difusión y funcional en reposo. Se identificaron 10 dimensiones robustas de adversidad y se aplicaron modelos de “edad cerebral”. Las adversidades relacionadas con negligencia emocional y falta de apoyo o supervisión parental se asociaron con cerebros de apariencia más joven (menor edad cerebral). Por el contrario, la psicopatología parental, la exposición a trauma, la agresión familiar, el consumo de sustancias, la separación de los padres y la desventaja socioeconómica se asociaron con cerebros de apariencia más envejecida. Los resultados sugieren que distintos tipos de adversidad se relacionan con patrones específicos de retraso o aceleración en la maduración cerebral.

4. Soledad en la infancia y adolescencia

Loneliness patterns across time and subsequent risk of psychotic experiences, depression, anxiety, and diminished well-being in adolescents.

Narita ZC, DeVlyder J, Knowles G, Yamasaki S, Miyashita M, Stanyon D, Yamaguchi S, Shinozaki T, Sasaki R, Zhou R, Ando S, Morgan C, Dazzan P, Furukawa TA, Kasai K, Kelleher I, Nishida A. *J Child Psychol Psychiatry*. 2026 Jan 22. doi: 10.1111/jcpp.70114. Online ahead of print. PMID: 41567036

Este estudio longitudinal incluyó 3.171 adolescentes de la cohorte Tokyo Teen y analizó la asociación entre distintos patrones de soledad a los 12 y 14 años y la salud mental a los 16. La soledad persistente se asoció con mayor riesgo y gravedad de experiencias psicóticas, así como con más síntomas depresivos, ansiedad y menor bienestar. La soledad incidente a los 14 años mostró asociaciones similares, mientras que no se observaron efectos en quienes habían superado la soledad. Los resultados fueron consistentes tras análisis de sensibilidad y en ambos sexos, aunque el impacto sobre el bienestar fue especialmente relevante en chicas. Los hallazgos sugieren que la persistencia de la soledad constituye un factor de riesgo modificable para problemas de salud mental en la adolescencia.

Linking prolonged childhood and adolescent loneliness to schizophrenia spectrum disorders: results from EU-GEI study.

Andreu-Bernabeu Á, González-Peñas J, Mora A, Bernardo M, Mezquida G, Amoretti S, Bobes J, Saiz PA, García-Portilla MP, Sanjuan J, Santos JL, Jiménez-López E, Arrojo M, Carracedo A, Parellada M, Maric NP, Atbaşoğlu C, Üçok A, Alptekin K, Saka MC, Pries LK, O'Donovan M, van Os J, Rutten BPF, Delespaul P, Guloksuz S, Arango C, Díaz-Caneja CM. *Br J Psychiatry*. 2025 Jun 16:1-9. doi: 10.1192/bjp.2025.100. Online ahead of print. PMID: 40519115

Este estudio analizó la asociación entre soledad prolongada en la infancia y adolescencia y riesgo de trastornos del espectro de la esquizofrenia en más de 4.000 participantes del estudio EU-GEI, que incluyó pacientes, hermanos no afectados y controles. La soledad persistente durante la infancia y la adolescencia se asoció con un aumento significativo del riesgo de trastornos del espectro de la esquizofrenia, especialmente cuando ocurría en la adolescencia. Se observó una interacción relevante entre soledad y riesgo genético (PRS), con un efecto más marcado en mujeres. La combinación de soledad prolongada y vulnerabilidad genética mejoró sustancialmente la capacidad predictiva frente al riesgo genético aislado. Los resultados sugieren que la soledad temprana constituye un factor de riesgo ambiental relevante, particularmente en individuos con alta susceptibilidad genética.

5. Estrés académico

The association between academic pressure and adolescent depressive symptoms and self-harm: a longitudinal, prospective study in England

Guo, Xuchen, Mueller, Marie A. E., Armitage, Jessica M., Bonell, Chris, Ford, Tamsin J., John, Ann, Lewis, Glyn, Murphy, Simon, Ploubidis, George, Rice, Frances, Sullivan, Alice and Lewis, Gemma. Lancet Child Adol Health 2026.

Este estudio longitudinal incluyó 4.714 adolescentes de la cohorte británica ALSPAC y analizó la asociación entre presión académica a los 15 años y síntomas depresivos y autolesiones entre los 16 y 24 años. Una mayor presión académica se asoció con un incremento significativo de síntomas depresivos, con un efecto más marcado a los 16 años, pero persistente hasta los 22. Cada punto adicional de presión académica se relacionó con un aumento del riesgo de autolesiones del 8 %. Los resultados apoyan que la presión académica constituye un factor de riesgo potencialmente modificable para depresión en la adolescencia y, posiblemente, para autolesiones, lo que apoya la necesidad de desarrollar intervenciones preventivas en el entorno escolar.

6. Redes sociales

Addictive Screen Use Trajectories and Suicidal Behaviors, Suicidal Ideation, and Mental Health in US Youths.

Xiao Y, Meng Y, Brown TT, Keyes KM, Mann JJ. JAMA. 2025 Jul 15;334(3):219-228. doi: 10.1001/jama.2025.7829. PMID: 40531519

Este estudio analizó a 4,285 niños de 10 años de la cohorte Adolescent Brain Cognitive Development Study (2016-2022) y evaluó su uso adictivo de pantallas durante tres años. Se identificaron tres trayectorias de uso adictivo para redes sociales y móviles, y dos para videojuegos. Un tercio de los participantes mostraron trayectorias crecientes desde los 11 años. Las trayectorias de uso creciente o alto se asociaron con mayor riesgo de presentar conductas e ideación suicida y con dificultades de salud mental, con sintomatología tanto internalizante como externalizante. El tiempo total de uso de pantalla no predijo estos resultados. Los hallazgos subrayan la importancia de evaluar patrones adictivos de uso de pantallas, no solo el tiempo total, para poder llegar a prevenir consecuencias negativas en adolescentes.

Prospective Associations Between Early Adolescent Problematic Screen Use, Mental Health, Sleep, and Substance Use.

Nagata JM, Shim JE, Balasubramanian P, Cheng CM, Al-Shoaibi AAA, Shao IY, Ganson KT, Testa A, Kiss O, He J, Baker FC. Am J Prev Med. 2026 Feb 12:108248. doi: 10.1016/j.amepre.2025.108248. Online ahead of print. PMID: 41677479

Este estudio prospectivo analizó a 8,119 niños estadounidenses de 11-12 años de la cohorte Adolescent Brain Cognitive Development Study, evaluando uso problemático de móviles, redes sociales y videojuegos y su relación con síntomas depresivos, conductuales, suicidio, alteraciones del sueño e inicio de consumo de sustancias un año después. El uso problemático de móviles y redes sociales se relacionó con mayores niveles de depresión, problemas de atención, conductuales y oposicionistas, conductas suicidas, alteraciones del sueño e inicio de sustancias. El uso problemático de videojuegos se asoció con depresión, problemas de atención y conducta, suicidio y sueño. Los hallazgos destacan la importancia de evaluar no solo el tiempo de pantalla, sino también el uso problemático, y de guiar a adolescentes y familias sobre su manejo, incluyendo planes familiares de uso de medios.

Screen time and manic symptoms in early adolescents: prospective findings from the Adolescent Brain Cognitive Development Study.

Nagata JM, Zamora G, Al-Shoaibi AAA, Lavender JM, Ganson KT, Testa A, He J, Baker FC. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2025 Jun;60(6):1479-1487. doi: 10.1007/s00127-025-02814-6. Epub 2025 Feb 19. PMID: 39976710

Se analizaron datos de 9,243 niños de 10 a 11 años de la cohorte Adolescent Brain Cognitive Development Study, evaluando el tiempo diario frente a seis tipos de pantalla y los síntomas maníacos a los 12-13 años.

El uso total de pantalla, redes sociales, mensajería, videos y videojuegos se asoció con un aumento de los síntomas maníacos. El uso problemático de redes sociales y videojuegos, junto con la duración del sueño, actuó como mediador parcial de esta relación, explicando hasta un 58% del efecto. Los hallazgos sugieren que el uso problemático de pantallas y los hábitos de sueño podrían ser objetivos clave para la prevención e intervención temprana en la salud mental de adolescentes.

Otros artículos relacionados:

Smartphone Use During School Hours by US Youth in the Adolescent Brain Cognitive Development Study.

Nagata JM, Kim KE, Huang OH, Sportsman D, Hale L, Baker FC, Christakis DA. JAMA. 2026 Feb 3;335(5):453-456. doi: 10.1001/jama.2025.23235. PMID: 41489912

Beyond Screen Time-Addictive Screen Use Patterns and Adolescent Mental Health.

Nagata JM, Helmer CK, Al-Shoaibi AA. JAMA. 2025 Jul 15;334(3):214-216. doi: 10.1001/jama.2025.8135. PMID: 40531495

TRATAMIENTO

7. TDAH

Trends in use of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder medications among children and adults in five European countries, 2010 to 2023: a population-based observational study.

Li X, Guo Y, Giuliadori Picco A, Palomar-Cros A, Delmestri A, Man WY, Kaczmarczyk I, Brash JT, Verhamme K, Mosseveld M, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Burn E. Lancet Reg Health Eur. 2026 Jan 21;61:101556. doi: 10.1016/j.lanpe.2025.101556. eCollection 2026 Feb. PMID: 41659243

Entre 2010 y 2023, el uso de medicamentos para TDAH aumentó significativamente en cinco países europeos (Bélgica, Alemania, Países Bajos, España y Reino Unido), tanto en niños como en adultos. La prevalencia se triplicó en el Reino Unido y se duplicó en los Países Bajos; el incremento fue especialmente notable en adultos, sobre todo en mujeres. Aunque el uso siguió siendo mayor en hombres, la brecha por sexo se redujo con la edad. La adherencia a 1 año varió entre países, siendo más alta en los Países Bajos y menor en Alemania. Las mujeres y los adultos mayores presentaron mayor prevalencia de comorbilidades psiquiátricas y uso previo de psicofármacos. Estos resultados proporcionan información clave para monitorizar la utilización de tratamientos y planificar recursos para minimizar posibles desabastecimientos.

Trends in Medical and Nonmedical Use of Prescription Stimulants Among US Adolescents.

McCabe SE, Wilens TE, Pasmán E, McCabe VV, Schepis TS, Jardine J, Veliz P. JAMA. 2025 Sep 23;334(12):1110-1112. doi: 10.1001/jama.2025.11260. PMID: 40728837

Este estudio examina las tendencias en los patrones de uso médico y no médico de estimulantes con receta para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) entre adolescentes en Estados Unidos. Entre 2005 y 2023, el uso médico de estimulantes con receta para TDAH aumentó entre los adolescentes en Estados Unidos, mientras que el uso no médico disminuyó. En cohortes tempranas, el uso no médico a lo largo de la vida era más frecuente que el médico, pero en cohortes recientes esta tendencia se ha invertido.

Increased Prescribing of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medication and Real-World Outcomes Over Time.

Li L, Coghill D, Sjölander A, Yao H, Zhang L, Kuja-Halkola R, Brikell I, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Larsson H, Chang Z. JAMA Psychiatry. 2025 Aug 1;82(8):830-837. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.1281. PMID: 40560574

Este estudio analiza si los beneficios reales de los medicamentos para el TDAH cambian con el aumento de su prescripción, usando un diseño de series de casos autocontroladas en registros nacionales suecos entre 2006 y 2020, incluyendo 247.420 personas de 4 a 64 años. Se compararon periodos medicados y no medicados para autolesiones, accidentes, choques de tráfico y delitos. Se evaluaron tres intervalos temporales en los que la prevalencia de medicación aumentó del 0,6% al 2,8%. Los resultados muestran que el uso de medicación se asocia consistentemente con menor riesgo de estos eventos en todas las edades y sexos. Sin embargo, la magnitud de la reducción de accidentes, choques y delitos disminuyó a medida que aumentó la prescripción. Los cambios demográficos no explicaron completamente esta tendencia. Los hallazgos indican que los medicamentos para TDAH siguen protegiendo contra riesgos graves, pero que su efectividad relativa puede reducirse con la expansión del uso. Esto subraya la importancia de evaluar regularmente la medicación en distintas poblaciones y contextos.

Benefits and harms of ADHD interventions: umbrella review and platform for shared decision making.

Gosling CJ, Garcia-Argibay M, De Prisco M, Arrondo G, Ayrolles A, Antoun S, Caparos S, Catalán A, Ellul P, Dobrosavljevic M, Farhat LC, Fico G, Eudave L, Groenman AP, Højlund M, Jurek L, Nourredine M, Oliva V, Parlolini V, Psyllou C, Salazar-de-Pablo G, Tomlinson A, Westwood SJ, Cipriani A, Correll CU, Yon DK, Larsson H, Ostinelli EG, Shin JI, Fusar-Poli P, Ioannidis JPA, Radua J, Solmi M, Delorme R, Cortese S. BMJ. 2025 Nov 26;391:e085875. doi: 10.1136/bmj-2025-085875. PMID: 41297970

Esta revisión analizó intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el TDAH a lo largo de toda la vida, evaluando eficacia, tolerabilidad y aceptación, a partir de 115 revisiones sistemáticas y 221 metaanálisis reestimados. En niños y adolescentes, los agonistas alfa-2, anfetaminas, atomoxetina, metilfenidato y viloxacina redujeron significativamente la gravedad de los síntomas, con evidencia de moderada a alta certeza; la tolerabilidad fue menor que la del placebo, salvo para metilfenidato y atomoxetina. En adultos, la atomoxetina, terapia cognitivo-conductual y metilfenidato mostraron eficacia moderada; las anfetaminas fueron eficaces en ensayos de alta calidad. Intervenciones no farmacológicas como acupuntura, CBT y mindfulness mostraron efectos grandes pero con baja certeza. No se encontró evidencia de alta certeza a largo plazo. A partir de este estudio se ha desarrollado una plataforma online para visualizar efectos y certeza de la evidencia (<https://ebiadhd-database.org/>), que puede facilitar la toma de decisiones compartida entre pacientes y clínicos.

ADHD drug treatment and risk of suicidal behaviours, substance misuse, accidental injuries, transport accidents, and criminality: emulation of target trials.

Zhang L, Zhu N, Sjölander A, Nourredine M, Li L, Garcia-Argibay M, Kuja-Halkola R, Brikell I, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Larsson H, Cortese S, Chang Z. BMJ. 2025 Aug 13;390:e083658. doi: 10.1136/bmj-2024-083658. PMID: 40803836

Este estudio evaluó los efectos del tratamiento farmacológico para TDAH sobre conductas suicidas, consumo de sustancias, accidentes, choques de tráfico y criminalidad en 148.581 personas de 6 a 64 años con diagnóstico reciente de TDAH en Suecia entre 2007 y 2020. Se compararon individuos que iniciaron medicación (principalmente metilfenidato) dentro de los tres meses posteriores al diagnóstico con quienes no la iniciaron, utilizando emulación de ensayos objetivo. El tratamiento se asoció con menores tasas de primer evento de conductas suicidas, consumo de sustancias, choques de tráfico y criminalidad, mientras que no hubo efecto significativo en accidentes. Las reducciones fueron más pronunciadas en personas con eventos previos y para eventos recurrentes se observó beneficio en los cinco resultados evaluados. Los hallazgos proporcionan evidencia de los efectos protectores del tratamiento farmacológico de TDAH en contextos clínicos reales.

8. Autismo y otros trastornos del neurodesarrollo

The UBE3A-ATS antisense oligonucleotide rugonsen in children with Angelman syndrome: a phase 1 trial.

Hipp JF, Bacino CA, Bird LM, Bruenig-Traebert I, Chan D, de Wit MC, Fontoura P, Hooper G, Jagasia R, Krishnan ML, Murtagh L, Noci A, Martínez AR, Schwab D, Serrano M, Shen MD, Tillmann J, Tjeertes J,

Vincenzi B, Berry-Kravis E, Bonni A; Rugonersen Study Group; all TANGELO investigators. *Nat Med.* 2025 Sep;31(9):2936-2945. doi: 10.1038/s41591-025-03784-7. Epub 2025 Jul 11. PMID: 40646322

El síndrome de Angelman (AS) es un trastorno neurodesarrollativo genético grave sin tratamientos modificadores de la enfermedad, causado por delección o mutación del gen UBE3A. Rugonersen (RO7248824) es un oligonucleótido antisentido que reactiva UBE3A al desinhibir el alelo paterno silenciado. El estudio TANGELO fue un ensayo fase 1, multicéntrico, abierto y de dosis ascendentes, con extensión a largo plazo, que evaluó seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de rugonersen en 61 niños de 1 a 12 años con AS. Los resultados mostraron un perfil de seguridad aceptable y tolerable. Los análisis exploratorios indicaron una normalización parcial dependiente de la dosis de las anomalías electroencefalográficas y señales de mejoría clínica en dominios clave del AS, que superan lo esperado por la evolución natural. Estos hallazgos apoyan el desarrollo continuado de rugonersen como tratamiento para AS.

Clinical effectiveness of an online psychoeducational and psychotherapeutic programme for caregivers of children newly diagnosed as autistic: a parallel, assessor-masked, randomised controlled trial in the UK (REACH-ASD).

Leadbitter K, Langhorne S, Smallman R, Chu P, Ellis C, Harrison L, Hutton T, Butter C, Goldie C, James K, Hackett L, Dunkerley A, Bee P, Shields G, Davies L, Emsley R, Green J; REACH-ASD Team. *Lancet Psychiatry.* 2025 Apr;12(4):289-302. doi: 10.1016/S2215-0366(25)00036-7. Epub 2025 Mar 11. PMID: 40086467

El programa Empower-Autism, basado en terapia de aceptación y compromiso y psicoeducación sobre autismo, fue evaluado en un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico en 379 cuidadores de niños diagnosticados recientemente con autismo. Los participantes fueron asignados a la intervención o al tratamiento habitual y la salud mental de los cuidadores se evaluó a las 52 semanas mediante el General Health Questionnaire-30. Los resultados mostraron que los cuidadores que recibieron Empower-Autism presentaron mejoras significativas en salud mental (diferencia media -4,95, IC 95% -8,21 a -1,68; p=0,003) frente al grupo control. Se registraron eventos adversos y graves, pero ninguno relacionado con la intervención. Este estudio es el primero en demostrar un efecto sostenido y clínicamente relevante sobre la salud mental de cuidadores de niños con autismo, lo que apoya la implementación de este tipo de programas en la práctica clínica y en políticas de salud.

9. PREVENCIÓN

Infant mental health services for birth and foster families of maltreated pre-school children in foster care (BeST²): a cluster-randomized phase 3 clinical effectiveness trial.

Crawford K, Young R, Wilson P, Deidda M, Forde M, Millar S, McConnachie A, Boyd K, McIntosh E, Ougrin D, Henderson M, Gillberg C, Kainth G, Turner F, Sonuga-Barke EJS, Fitzpatrick B, Minnis H. *Nat Med.* 2025 May;31(5):1617-1625. doi: 10.1038/s41591-025-03534-9. Epub 2025 May 1. PMID: 40312587

Este ensayo fase 3, aleatorizado por clusters y simple ciego, evaluó el New Orleans Intervention Model (NIM) frente a servicios sociales habituales (SAU) en 382 familias con 488 niños de 0-5 años que ingresaban en el sistema de acogida. NIM ofrece evaluación de salud mental infantil (~3 meses) y tratamiento (6-9 meses) a niños y familias biológicas y de acogida, con el objetivo de mejorar la salud mental infantil y guiar la reintegración familiar o adopción. La variable de resultado principal fue la salud mental infantil a los 2,5 años, medida por la puntuación de dificultades totales del SDQ. Se hizo seguimiento de 286 familias (367 niños, 79,4%). No se encontraron efectos del NIM sobre el SDQ-TD (media NIM 11,5 vs SAU 11,1; diferencia ajustada 1,4; IC 95% -0,63 a 3,53; p = 0,17) ni sobre otras variables de resultado. El desarrollo parcial del programa debido al contexto legal británico limitó la intervención. Se requiere investigar NIM en contextos sociales y legales más favorables.

Annual Research Review: Interventions for young children exposed to trauma.

Guyon-Harris KL, Humphreys KL. *J Child Psychol Psychiatry.* 2026 Jan 19. doi: 10.1111/jcpp.70121. Online ahead of print. PMID: 41553190

Se han desarrollado varias intervenciones centradas en el trauma para niños pequeños, pero aún existen importantes vacíos. Este estudio revisa programas basados en evidencia para niños de 0 a 8 años con participación de cuidadores y soporte empírico en ensayos aleatorizados o estudios bien diseñados. Los más respaldados para los diferentes grupos de edad son: Child-Parent Psychotherapy (lactantes y niños pequeños), Preschool PTSD Treatment (preescolares) y Trauma-Focused CBT (primaria temprana). Existen limitaciones para menores de 3 años, traumas no interpersonales e insuficiente evaluación longitudinal. Mejorar estas intervenciones puede aliviar el sufrimiento inmediato y prevenir problemas a largo plazo. Se recomienda ampliar ensayos, adaptar programas para traumas poco estudiados y facilitar su implementación en comunidades.

10. TRAYECTORIAS DEL DESARROLLO

Prediction of mental health risk in adolescents.

Hill ED, Kashyap P, Raffanello E, Wang Y, Moffitt TE, Caspi A, Engelhard M, Posner J. Nat Med. 2025 Jun;31(6):1840-1846. doi: 10.1038/s41591-025-03560-7. Epub 2025 Mar 5. PMID: 40044931

Este estudio utilizó cuestionarios psicosociales y neuroimágenes de más de 11,000 niños del Adolescent Brain and Cognitive Development Study para entrenar modelos de redes neuronales que predigan el riesgo de psicopatología futura. El modelo basado en síntomas actuales identificó con precisión a los participantes que presentarían mayor riesgo psiquiátrico en el año siguiente (AUC = 0,84). Un modelo entrenado solo con factores etiológicos o mecanismos de enfermedad logró AUC = 0,75 sin usar la carga sintomática actual. Las alteraciones del sueño fueron el predictor más relevante, superando a la exposición a adversidades infantiles y antecedentes familiares de salud mental. La inclusión de neuroimágenes no mejoró la predicción. Los resultados sugieren que modelos de inteligencia artificial basados en cuestionarios accesibles pueden predecir riesgo psiquiátrico futuro y guiar intervenciones tempranas.

Mental well-being in adolescence and eight years of follow-up for mental illness, risky behaviours, and mortality in 67,945 15-19-year-olds: a prospective cohort study.

Tolstrup JS, Larsen SR, Kelleher I, Cannon M, Lytken Larsen CV, Nordentoft M. Lancet Reg Health Eur. 2025 Sep 5;58:101435. doi: 10.1016/j.lanep.2025.101435. eCollection 2025 Nov. PMID: 40989561

Este estudio longitudinal utilizó datos de 67,945 adolescentes daneses (15-19 años) para analizar cómo el bienestar mental autoinformado se relaciona con determinantes sociales y predice resultados adversos en la adultez temprana. Se identificaron cuatro grupos de bienestar: Bueno (32%), Moderado (35%), Pobre (19%) y Muy Pobre (14%). Desventajas sociales y familiares, como problemas financieros o consumo de alcohol parental, se asociaron con peor bienestar. Los adolescentes con bienestar Muy Pobre presentaron riesgos significativamente mayores de trastornos mentales, autolesiones, consumo de alcohol y drogas, violencia interpersonal y mortalidad durante 8,2 años de seguimiento. Los hallazgos se replicaron en cohortes independientes. Estos resultados subrayan la importancia de identificar y abordar tempranamente el malestar mental en adolescentes para prevenir consecuencias graves en la vida adulta.

Mental Health Antecedents and Correlates of 2 Distinct Developmental Pathways to Suicidal Ideation.

Geoffroy MC, MacNeil S, Paquin V, Inja A, Girard A, Chartrand É, Castellanos-Ryan N, Notredame CÉ, Colman I, Orri M, Turecki G, Côté S. JAMA Psychiatry. 2025 Sep 1;82(9):916-925. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.1273. PMID: 40601344

Este estudio de cohorte longitudinal utilizó datos del Québec Longitudinal Study of Child Development (n = 1,635) para analizar trayectorias de ideación suicida desde la adolescencia temprana hasta la adultez joven. Se identificaron tres trayectorias: mínima o nula (87,6%), inicio en adolescencia temprana (7,1%) e inicio en adultez joven (5,2%). La ideación iniciada en adolescencia temprana se asoció con síntomas persistentes de internalización y externalización desde la infancia hasta la adultez, mientras que la ideación iniciada en adultez joven se vinculó con síntomas internalizantes emergentes en la adolescencia.

Estos hallazgos destacan la necesidad de identificar y abordar precozmente las manifestaciones precoces de los problemas de salud mental y adaptar las estrategias preventivas según la etapa del desarrollo.

BONUS

Hippocampal encoding of memories in human infants.

Yates TS, Fel J, Choi D, Trach JE, Behm L, Ellis CT, Turk-Browne NB. Science. 2025 Mar 21;387(6740):1316-1320. doi: 10.1126/science.adt7570. Epub 2025 Mar 20. PMID: 40112047

Este estudio investigó los mecanismos de la amnesia infantil mediante resonancia magnética funcional en bebés despiertos mientras realizaban una tarea de memoria. Una mayor activación del hipocampo al observar imágenes nuevas se asoció con un mejor recuerdo posterior a partir del primer año de vida, lo que sugiere que la capacidad de codificar memorias episódicas emerge durante la infancia. Dado que estos recuerdos no se conservan en la memoria autobiográfica adulta, los resultados indican que la amnesia infantil podría deberse más a mecanismos posteriores de inaccesibilidad o recuperación que a una incapacidad inicial para formar recuerdos.

TOP 10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

10 | PSICOFARMACOLOGÍA

ESTHER BERROCOSO

PSICOFARMACÓLOGA. CATEDRÁTICA DE FARMACOLOGÍA EN EL DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS. UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

1-Cannabis Use Among Individuals With Psychosis After State-Level Commercial Cannabis Legalization.

Hyatt AS, Flores MW, Johnson J, Bien-Aime D, Evins AE, Öngür D, Cook BL.

JAMA Psychiatry. 2026 Jan 1;83(1):74-77. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.2539.

PMID: 41060643

IMPORTANCE: Many individuals can use cannabis without harm, but individuals with psychosis are particularly vulnerable to negative effects from cannabis. No studies to date have investigated how recreational cannabis legalization (RCL) affects cannabis use in individuals with psychosis.

OBJECTIVE: To assess impacts of RCL in cannabis use among individuals who have ever been **DIAGNOSED WITH A PSYCHOTIC ILLNESS OR EPISODE IN THE US.**

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: This study used data from 2014 to 2022 on state-level RCL with 5 years of follow-up from the Population Assessment of Tobacco and Health, a nationally representative longitudinal cohort study of 1856 adults aged 18 years and older in the US. The study sample consisted of individuals with a lifetime history of psychosis. Data were analyzed between January and June 2025.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Percentage point (pp) changes in 30-day use of cannabis after RCL compared with control states using difference-in-differences methods.

Results: The study sample consisted of 1856 individuals, with a mean age of 36.6 years (SD, 14.8 years) contributing 7465 responses, and was 50.2% White, 58.2% female, and had a 30-day cannabis-use rate of 31.8%. Individuals with psychosis in RCL states significantly increased their 30-day cannabis use by 9.53 pp (95% CI, 3.05-16.00 pp; $P = .004$), with sensitivity analyses showing significant estimates after retail outlets opened but not before, and no changes in higher frequency use.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: In this study, individuals with psychosis reported a large increase in current cannabis use following legalization and commercialization of cannabis in their state, and by larger amounts than previously reported estimates of the general population. Given how cannabis can negatively affect illness course and health service utilization in individuals with psychosis, these results should be considered by regulators designing policies around taxation, potency, advertising, and health warnings.

COMENTARIO: el artículo muestra que la legalización y, sobre todo, la comercialización del cannabis pueden estar aumentando su consumo entre personas con trastornos psicóticos, lo cual resulta preocupante dada su vulnerabilidad a efectos negativos. Aunque no se demuestra aún un impacto directo en la salud, el crecimiento de productos de alta potencia y la falta de advertencias claras justifican cautela y regulación.

2- Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease.

Aron L, Ngian ZK, Qiu C, Choi J, Liang M, Drake DM, Hamplova SE, Lacey EK, Roche P, Yuan M, Hazaveh SS, Lee EA, Bennett DA, Yankner BA.

Nature. 2025 Sep;645(8081):712-721. doi: 10.1038/s41586-025-09335-x. Epub 2025 Aug 6. PMID: 40770094

The earliest molecular changes in Alzheimer's disease (AD) are poorly understood¹⁻⁵. Here we show that endogenous lithium (Li) is dynamically regulated in the brain and contributes to cognitive preservation during ageing. Of the metals we analysed, Li was the only one that was significantly reduced in the brain in individuals with mild cognitive impairment (MCI), a precursor to AD. Li bioavailability was further reduced in AD by amyloid sequestration. We explored the role of endogenous Li in the brain by depleting it from the diet of wild-type and AD mouse models. Reducing endogenous cortical Li by approximately 50% markedly increased the deposition of amyloid- β and the accumulation of phospho-tau, and led to pro-inflammatory microglial activation, the loss of synapses, axons and myelin, and accelerated cognitive decline. These effects were mediated, at least in part, through activation of the kinase GSK3 β . Single-nucleus RNA-seq showed that Li deficiency gives rise to transcriptome changes in multiple brain cell types that overlap with transcriptome changes in AD. Replacement therapy with lithium orotate, which is a Li salt with reduced amyloid binding, prevents pathological changes and memory loss in AD mouse models and ageing wild-type mice. These findings reveal physiological effects of endogenous Li in the brain and indicate that disruption of Li homeostasis may be an early event in the pathogenesis of AD. Li replacement with amyloid-evading salts is a potential approach to the prevention and treatment of AD.

COMENTARIO: El artículo presenta una hipótesis muy interesante al plantear que la deficiencia de litio endógeno podría desempeñar un papel clave en el desarrollo del Alzheimer, aportando evidencia experimental que la hace plausible. Resulta especialmente prometedor el potencial terapéutico del orotato de litio y la idea de usar los niveles de litio como marcador temprano

3- Cellular and proteomic differences associated with lithium response in olfactory neuroepithelium cells of bipolar disorder patients.

Hidalgo-Figueroa M, Delgado-Sequera A, Pérez-Ramos A, Durán-Ruiz M, Romero-Lopez-Alberca C, Pérez-Revuelta JI, Marquez-Estefenn I, García-Mompó C, Moreno JMV, Berrocoso E.

Mol Med. 2025 Sep 26;31(1):294. doi: 10.1186/s10020-025-01343-x. PMID: 41013196

BACKGROUND: Lithium is a first-line treatment for bipolar disorder (BD), but only 30% of patients respond satisfactorily to monotherapy, and the biological basis for this variability remains unclear. This study aimed to identify potential biomarkers and therapeutic targets by analyzing olfactory neuroepithelium (ONE) cells from BD lithium non-responders (BDNR), responders (BDR), and control subjects.

METHODS: Immunofluorescence and proteomic analyses of ONE cells were conducted. Blood

samples were examined to improve accessibility for clinical applications.

RESULTS: Immunofluorescence and proteomic analyses of ONE cells revealed that BDNF cells exhibited impaired adhesion capacity, which was restored by lithium treatment in vitro. However, BDNF cells also showed significant alterations in cell morphology and cytoskeletal organization that were unaffected by lithium. Proteomic analysis identified significant changes in pathways associated with “cell morphology,” with CDN2A highlighted as a key protein. In BDR cells, lithium treatment restored adhesion capacity but failed to reverse migration deficits. Proteomic analysis of BDR ONE cells identified differentially expressed proteins linked to neurotransmitter release, synaptic function, and mitochondrial activity, many of which were significantly modulated by lithium. Additionally, peripheral blood mononuclear cells from BDR patients displayed lower levels of RHOC protein, mirroring reductions seen in ONE BDR cells treated with lithium.

CONCLUSIONS: This study underscores cellular and proteomic differences between BDNF and BDR cells, with lithium exerting pronounced effects on BDR cells while having limited impact on BDNF cells. These findings advance our understanding of lithium responsiveness in BD and point to potential biomarkers and therapeutic targets for personalized treatment approaches.

COMENTARIO: El artículo aporta una perspectiva sobre la variabilidad biológica que puede subyacer en la respuesta al litio en el trastorno bipolar, al explorar diferencias celulares y proteómicas entre muestras de pacientes respondedores y no respondedores. Se proponen posibles biomarcadores que puedan orientar tratamientos personalizados.

4- Consensus on the detection and management of patients with depression and pain as an associated somatic symptom.

Pérez-Solá V, Montes JM, Trillo-Calvo E, Gasull V, García-Campayo J, Olivares-Diez JM, Berrocoso E, Mico JA, Agüera-Ortiz L.

Span J Psychiatry Ment Health. 2025 Jan-Mar;18(1):21-27. doi: 10.1016/j.sjpmh.2023.10.002. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37952640

INTRODUCTION: Globally, depression is the most common psychiatric disorder and is frequently associated with somatic symptom disorders, including pain as a physical symptom. There is a current need to improve the detection and management of the individuals in which depression and pain coexist. Hence, the aim of this document is to provide recommendations in the diagnosis and management of patients with major depressive disorder (MDD) who have pain as a physical symptom (PPS), in order to reduce the variability of clinical practice.

MATERIAL AND METHODS: The methodology used is based on the internationally recognized RAND/UCLA consensus method. The scientific committee, consisted of a group of eight multidisciplinary experts, defined 12 clinically relevant questions. After the systematic review of the literature, the scientific committee assessed the evidence and developed recommendations. The panel group with 15 participants validated these recommendations using a single Delphi round. To conclude, there was a final consensus meeting held to redefine with minor modifications the final recommendations.

RESULTS: The scientific committee developed a total of 19 recommendations on the diagnosis and detection, impact of PPS in MDD, treatment of MDD with associated PPS, use of healthcare

resources, additional recommendations, and care coordination of these patients. Globally, a substantial level of agreement ($\geq 80\%$) was reached on all items during the Delphi round. All the 19 achieved consensus, seven of them (37%) were agreed with unanimity during the Delphi round. The recommendations with higher consensus were in relation to diagnosis, impact of PPS in MDD, treatment and use of healthcare resources.

CONCLUSIONS: Currently, the evidence base for patients with MDD and PPS is still being developed and this consensus statement aims to bridge that gap by providing practical recommendations.

COMENTARIO: El artículo realiza un esfuerzo por sistematizar el abordaje clínico de pacientes con depresión mayor y dolor asociado, un problema frecuente pero a menudo infradiagnosticado. Asimismo, pone de relieve la evidencia que respalda el uso de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el tratamiento del síntoma doloroso.

5-Pharmacological rescue of social deficits in rats featuring Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) protein aggregation.

Dören J, Van Gerresheim E, Schäble S, Troßbach S, Langen AC, Schneider H, Steimer W, Kalenscher T, Korth C.

Schizophrenia (Heidelb). 2026 Feb 4;12(1):16. doi: 10.1038/s41537-026-00729-y. PMID: 41639125

The pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia remains a major unmet need. Among these, impairments in social functioning - manifesting as reduced adaptability and social withdrawal - are particularly disabling, as they persist beyond remission of positive symptoms and impede social reintegration. To investigate the neurobiological basis of behavioral impairments, we employed the tgDISC1 rat, a translational model overexpressing the human non-mutant Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) gene. This overexpression results in DISC1 protein aggregation and aberrant signaling- molecular features identified in a subset of schizophrenia patients identified by elevated DISC1 aggregates in cerebrospinal fluid. Behaviorally, the tgDISC1 rats exhibited a selective loss of social novelty preference in the 3-Chamber task while maintaining intact social interest, indicating a specific deficit in social adaptability rather than social motivation. Here, we tested whether continuous administration of atypical antipsychotics amisulpride or clozapine would rescue social deficits in tgDISC1 rats. Treatment with amisulpride (0.2 and 0.8 mg/kg/day for two weeks) fully restored social novelty preference, whereas clozapine had no effect. Control tasks for anhedonia, short-term working memory, and explorative behavior confirmed that their phenotype was not secondary to global motivational or cognitive impairments. Together, these findings demonstrate that amisulpride, a selective D2/D3 receptor antagonist, rescues social adaptability deficits linked to aberrant DISC1 signaling. The results also highlight the success of our precision psychiatry approach: the biological definition of a subset of schizophrenia by identifying DISC1 protein aggregates, the generation of a corresponding animal model and a successful pharmacotherapy of a clinically relevant phenotype.

COMENTARIO: El artículo resulta interesante al abordar los síntomas negativos de la esquizofrenia, especialmente en el deterioro de la adaptación social. El uso de un modelo translacional basado

en DISC1 aporta una aproximación de psiquiatría de precisión sugerente, y el hallazgo de que amisulprida restaura déficits conductuales específicos merece atención. No obstante, al tratarse de evidencia preclínica, su extrapolación clínica debe considerarse con cautela. Aun así, el trabajo estimula la reflexión sobre la estratificación biológica de pacientes y el desarrollo de tratamientos más dirigidos.

6-The trace amine-associated receptor 1 regulates presynaptic dopamine function: evidence from preclinical studies and a phase 1b trial in patients with schizophrenia.

Howes OD, Vano LJ, Petty AE, Rutigliano G, Veronese M, Kaar SJ, Nordio G, Lopes EF, Cragg SJ, Natesan S, Withers DJ, Rabiner EA, Wells L, Dedic N, Milanovic S, Koblan K, Hopkins SC, McCutcheon RA.

Biol Psychiatry. 2025 Oct 21:S0006-3223(25)01533-1. doi: 10.1016/j.biopsych.2025.10.013. Online ahead of print.PMID: 41130556

BACKGROUND: Schizophrenia remains a leading cause of disability globally. Elevated striatal dopamine synthesis capacity is a hallmark of its pathophysiology, but it is unknown whether this can be reduced and whether such reductions lead to symptom improvement. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) may regulate dopaminergic function, and ulotaront (SEP-363856), a TAAR1 agonist, offers a potential novel treatment strategy.

METHODS: We conducted combined translational preclinical and clinical test of mechanism studies. Preclinical work involved TAAR1 knockout (KO) and wild-type mice ($n = 27$), as well as ex vivo striatal brain slices. In a phase I open-label trial, 22 patients with symptomatic schizophrenia (mean age = 32.5 years; 72.7% male) received 14 days of adjunctive ulotaront treatment. Dopamine synthesis capacity (K_i) was measured using [18F]-DOPA PET in animals and humans. Dopamine release in brain slices was assessed using fast-scan cyclic voltammetry.

RESULTS: TAAR1-KO mice showed significantly higher striatal K_i than wild-type controls ($p < 0.05$). Ulotaront reduced evoked dopamine release in brain slices after single ($p < 0.0005$) and repeated ($p < 0.005$) stimulation. In patients, ulotaront significantly reduced striatal K_i ($p < 0.01$), particularly in the putamen. Reductions in K_i correlated with improvements in positive symptoms ($r = 0.5$, $p < 0.05$), but not with changes in negative or total symptoms. The most common adverse events were somnolence and dizziness.

CONCLUSIONS: TAAR1 regulates dopamine synthesis and release. Adjunctive ulotaront reduces presynaptic dopamine function and psychotic symptoms in schizophrenia. These findings support TAAR1 as a promising target for treating antipsychotic non-responsive schizophrenia and other dopaminergic disorders.

COMENTARIO: El artículo explora un mecanismo innovador para modular la disfunción dopaminérgica en la esquizofrenia más allá del bloqueo D2 clásico. La evidencia translacional que vincula la activación de TAAR1 con la reducción de la síntesis dopaminérgica y la mejoría de síntomas positivos es prometedora, aunque el tamaño muestral y la naturaleza preliminar del ensayo clínico obligan a la cautela. Aun así, el trabajo abre una vía terapéutica interesante para pacientes con respuesta limitada a antipsicóticos tradicionales.

7-Novel selective morpholine trace amine-associated receptor 1 partial agonists show promising preclinical effects for neuropsychiatric disorders and are well tolerated in healthy volunteers.

Fournier C, Buchy D, Mohr S, Pähler A, Jacobsen B, Norcross R, Pflieger P, Sewing S, Greiter-Wilke A, Kuennecke B, Schmitt C, Morrison M, Marchesi M, Holiga S, Gerlach I, Hoener MC.

Mol Psychiatry. 2026 Feb 4. doi: 10.1038/s41380-026-03465-y. Online ahead of print. PMID: 41639230

Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) is a novel target for antipsychotic and potentially mood-stabilizing and anti-addictive drugs, offering a new mechanism by modulating dopaminergic, serotonergic, and glutamatergic neurotransmission. TAAR1 agonists from a prior amino oxazolines series were studied preclinically and clinically, but development of partial agonist RO5263397 was halted due to poor metabolization by N-glucuronidation in individuals with UGT2B10 splice site mutations. A medicinal chemistry program subsequently identified new potent and selective TAAR1 ligands from the morpholine series. Two selective partial agonists, RO6799477 and RO6889450, were advanced and showed antipsychotic, stress-response-modulating, and anti-addictive-like activity in rodent models. They reduced PCP- and cocaine-induced hyperlocomotion, potentiated olanzapine's effect, partially reversed cocaine-induced facilitation of intracranial self-stimulation and demonstrated anxiolytic-like properties in the stress-induced hyperthermia test. Neural activation profiles, measured by pharmacological MRI, differed from first and second-generation antipsychotics. Non-clinical drug abuse liability studies with RO6889450 indicated a favorable low abuse liability profile and suggested a lack of reinforcing effects. Preclinical safety studies indicated a favorable profile with clinically monitorable and reversible findings. Both compounds progressed into Phase I single and multiple ascending dose studies in healthy volunteers. RO6799477 was well tolerated, with rapid absorption and dose-proportional pharmacokinetics, though higher doses led to nervous system and cardiovascular adverse events. RO6889450 was well tolerated up to 300 mg; at 450 mg, dose-limiting adverse events included postural tachycardia and erythema. Together, these results indicate the translational potential and support further clinical exploration of TAAR1 agonists as a novel therapeutic option for neuropsychiatric disorders, particularly schizophrenia and substance use disorder.

COMENTARIO: El artículo subraya el potencial de TAAR1 como diana farmacológica innovadora más allá del paradigma dopaminérgico clásico. Los datos preclínicos y de fase I sugieren perfiles antipsicóticos y antiadictivos prometedores, junto con patrones de activación cerebral distintos a los de antipsicóticos tradicionales. No obstante, la evidencia sigue siendo temprana y centrada en seguridad y señal farmacodinámica, por lo que la relevancia clínica aún debe confirmarse.

8-Pharmacological modulation of the gut-brain axis: psychobiotics in focus for depression therapy.

Zainal Abidin Z, Hein ZM, Che Mohd Nassir CMN, Shari N, Che Ramli MD.

Front Pharmacol. 2025 Sep 26;16:1665419. doi: 10.3389/fphar.2025.1665419. eCollection 2025.PMID: 41079735

Major depressive disorder (MDD) is a multifactorial condition shaped by neurobiological, psychological, and environmental influences. Recent evidence highlights the gut-brain axis (GBA), a bidirectional communication system linking the gastrointestinal tract and central nervous system, as an important contributor to MDD pathogenesis via microbiota-mediated mechanisms. This narrative review synthesizes findings from preclinical and clinical studies published in the last decade, with emphasis on mechanistic insights from animal models and translational data from human cohorts. Key pathways include the microbial regulation of neurotransmitter production, immune modulation, vagus nerve signalling, and the metabolism of short-chain fatty acids (SCFAs). Dysbiosis in MDD is frequently characterized by reductions in butyrate-producing genera and elevations in pro-inflammatory taxa which have been linked to neuroinflammation, impaired neurotransmitter synthesis, and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysregulation. Interventions such as probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics show promise in alleviating depressive symptoms by modulating the gut microbiota. Emerging evidence also supports the beneficial roles of postbiotics, non-viable microbial products with immunomodulatory and neuroactive potential. Overall, microbial modulation offers a novel adjunctive strategy for depression management, particularly in treatment-resistant cases or to reduce the side effects of conventional drugs. However, heterogeneity in study design, small sample sizes, and limited causal evidence underscore the need for rigorous, large-scale trials. Future directions should prioritize identification of microbial biomarkers, optimization of strain-specific and dose-response data, and integration of gut-targeted approaches into personalized mental healthcare.

COMENTARIO: El artículo sintetiza el creciente cuerpo de evidencia que vincula el eje intestino-cerebro con la fisiopatología del trastorno depresivo mayor. La revisión resulta sugerente al plantear la modulación microbiota como estrategia complementaria, especialmente en casos resistentes, aunque la heterogeneidad metodológica y la falta de evidencia causal limitan su aplicación clínica inmediata.

9- Translational reprogramming of dentate gyrus peptidergic circuitry gates antidepressant efficacy.

Oh SJ, Jang JH, Roussarie JP, Jang GU, Jeong MS, Jo YS, Shin CH, Choi H, Lee K, Yoon JH, Oh YS.

Mol Psychiatry. 2026 Feb 3. doi: 10.1038/s41380-026-03461-2. Online ahead of print.PMID: 41634134

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) exhibit delayed therapeutic effects despite rapid serotonin elevation, suggesting their dependence on slow neuroplastic adaptations. Here, we demonstrate that antidepressant actions require cell type-specific translational regulation of the

peptidergic signaling in the dentate gyrus (DG). Chronic, but not acute, treatment with an SSRI fluoxetine (FLX) selectively enhances translational activity in hilar mossy cells (MCs), with no detectable changes in neighboring granule cells (GCs). Combining Translating Ribosome Affinity Purification (TRAP) with RNA sequencing revealed distinct baseline translomes between these two glutamatergic neurons and identified FLX-induced remodeling of peptidergic pathways in the DG. Crucially, we discovered MC-specific enrichment of the neuropeptide PACAP, which undergoes translation-dependent upregulation by chronic FLX treatment. This PACAP induction mediates neuroadaptive plasticity in PAC1 receptor-expressing GCs and drives behavioral responses prominently in female mice during prolonged FLX administration. Our findings establish cell type-specific translational reprogramming as a novel mechanistic framework for antidepressant action.

COMENTARIO: El artículo ofrece una aportación interesante al explorar mecanismos celulares que podrían explicar el retraso en la respuesta terapéutica a los ISRS, yendo más allá del modelo serotoninérgico clásico. La identificación de procesos de regulación translacional específicos en el giro dentado y el papel del PACAP aportan una perspectiva novedosa sobre la neuroplasticidad inducida por fluoxetina. El trabajo invita a repensar los mecanismos de acción de los antidepresivos y abre posibles vías para nuevas dianas terapéuticas.

10- 5-HT_{2C} receptors in the nucleus accumbens constrain the rewarding effects of MDMA.

Pomrenze MB, Vaillancourt S, Salgado JS, Raymond KB, Llorach P, Sacai H, Rijsketic DR, Hietamies TM, Touponse GC, Cardozo Pinto DF, Rastegar Z, Casey AB, Eshel N, Malenka RC, Heifets BD.

Mol Psychiatry. 2025 Nov;30(11):5405-5416. doi: 10.1038/s41380-025-03128-4. Epub 2025 Jul 24. PMID: 40707786

MDMA is a promising adjunct to psychotherapy and has well-known abuse liability, although less than other amphetamine analogs. While the reinforcing dopamine (DA)-releasing properties of MDMA are on par with methamphetamine (METH), MDMA is a far more potent serotonin (5-HT) releaser, via the 5-HT transporter (SERT). MDMA-mediated 5-HT release in a major reward center, the nucleus accumbens (NAc), drives prosocial behaviors via 5-HT_{1BR} activation. We hypothesized that this prosocial mechanism contributes to the reduced reinforcing properties of MDMA compared to METH and used a platform of assays to predict the balance of prosocial and abuse-linked effects of (R)-MDMA, a novel entactogen in clinical development. NAc DA release, measured by GRAB-DA photometry in vivo, increased in proportion to MDMA (7.5 and 15 mg/kg, i.p.) and METH (2 mg/kg i.p.)-conditioned place preference (CPP). Using conditional knockouts (cKOs) for DAT and SERT, microdialysis, and photometry, we found that MDMA-released 5-HT limited MDMA-released DA through actions in the NAc, rather than at ventral tegmental area DAergic cell bodies. SERT cKO reduced the MDMA dose required for CPP three-fold. This enhanced MDMA-CPP and increased DA release were replicated by intra-NAc infusion of either a 5-HT reuptake inhibitor (escitalopram) to prevent MDMA interaction with SERT, or a 5-HT_{2CR} antagonist (SB242084), but not by the 5-HT_{1BR} antagonist NAS-181. These data support separate mechanisms for the low abuse potential versus prosocial effect of MDMA. Using this platform of assays, (R)-MDMA is predicted to

have prosocial effects and low abuse potential.

COMENTARIO: El artículo aporta una perspectiva mecanística interesante sobre el equilibrio entre efectos prosociales y potencial adictivo de la MDMA, relevante en el contexto de su desarrollo como coadyuvante psicoterapéutico. La diferenciación entre la modulación serotoninérgica en el núcleo accumbens y la liberación dopaminérgica ofrece una explicación plausible de su menor refuerzo en comparación con anfetaminas clásicas. El trabajo contribuye a fundamentar la evaluación de compuestos como (R)-MDMA dentro de un marco más preciso de riesgo-beneficio terapéutico.

TOP10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

11 | PSICOGERIATRÍA

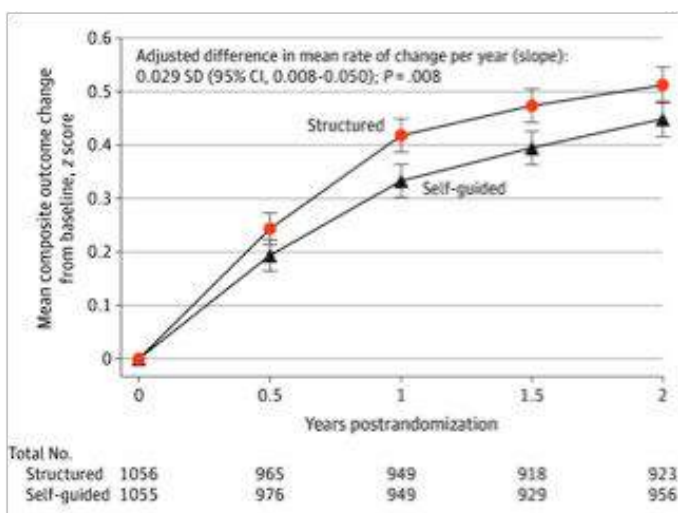
MANUEL MARTÍN CARRASCO

PSIQUIATRA. PRESIDENTE FUNDACIÓN DE INVESTIGACIÓN FIDMAG
(HERMANAS HOSPITALARIAS).

1. Suárez-Calvet, M et al. (2025) Biomarcadores en sangre para la enfermedad de Alzheimer: posicionamiento y recomendaciones de uso del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* vol. 40 (7): 700-712.

El desarrollo de biomarcadores en sangre para detectar la enfermedad de Alzheimer (EA) representa uno de los avances recientes más significativos y algunos ya están disponibles para la práctica clínica. El documento de consenso subraya la importancia del diagnóstico temprano de la EA. Recomienda interpretar los biomarcadores en sangre en el contexto clínico del paciente, no de forma aislada. Las unidades especializadas pueden empezar a emplearlos, pero esto debe acompañarse de investigación continua. Se requieren más datos para su uso en neurología general y atención primaria. No se recomienda su uso en personas asintomáticas, en cribados poblacionales o como pruebas directas al consumidor. Los sistemas públicos de salud deben facilitar su implementación, mediante la correspondiente financiación, para garantizar un acceso equitativo. Este documento debe entenderse como un marco inicial sujeto a actualizaciones periódicas según surjan nuevos datos.

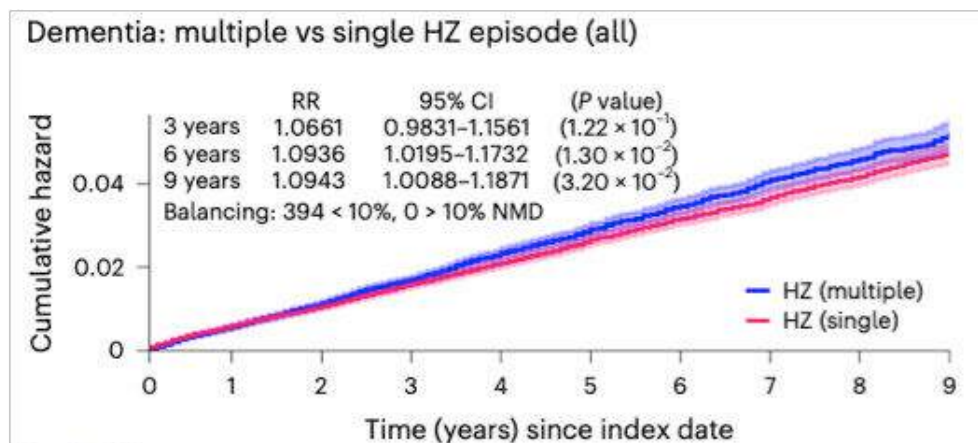
2. Baker, LD et al. (2025) Structured vs Self-Guided Multidomain Lifestyle Interventions for Global Cognitive Function: The US POINTER Randomized Clinical Trial.” *JAMA* vol. 334 (8): 681-691.



El ensayo clínico U.S. POINTER analizó si las intervenciones en el estilo de vida pueden frenar el deterioro cognitivo en adultos mayores, encontrando que tanto los programas estructurados como los autoguiados mejoraron la función cognitiva global en 2,111 participantes con factores de riesgo. Los participantes fueron asignados aleatoriamente con la misma probabilidad a intervenciones estructuradas (n = 1056) o autoguiadas (n = 1055). Ambas intervenciones fomentaron el aumento de la actividad física y cognitiva, una dieta saludable, el compromiso social y el monitoreo de la salud cardiovascular,

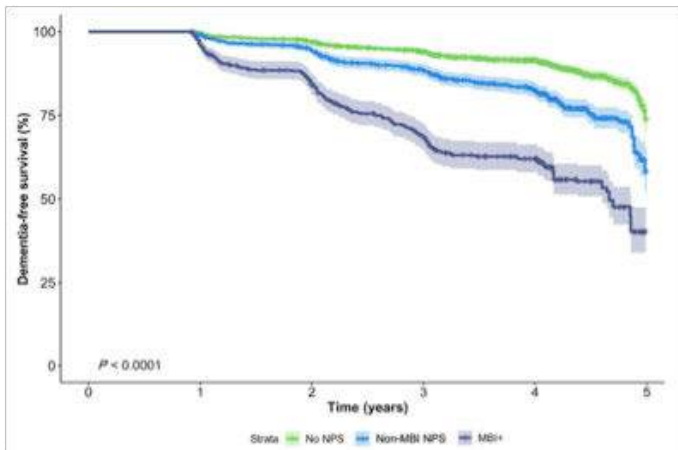
pero difirieron en estructura, intensidad y rigor de registro. El grupo con intervención estructurada mostró una mejora estadísticamente superior en memoria, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento en comparación con el grupo autoguiado tras dos años.

3. Polisky V et al. (2025). Varicella-zoster virus reactivation and the risk of dementia. Nat Med 31, 4172–4179.



El virus varicela-zóster (VZV) es un virus neurotrópico que establece latencia de por vida en humanos. La reactivación del VZV está asociada con una amplia gama de síntomas, incluido el herpes zóster (HZ; también conocido como culebrón), y se ha asociado al desarrollo de la demencia, aunque en una medida desconocida. Se presenta un análisis longitudinal de los registros de salud de más de 100 millones de personas en los Estados Unidos que demuestra una relación consistente de la reactivación del VZV con la demencia después de controlar casi 400 características medidas - datos demográficos, factores socioeconómicos, comorbilidades, medicamentos, etc. -. Se encontró que la HZ recurrente estaba asociada con un mayor riesgo de demencia en comparación con un solo episodio de HZ. Además, la exposición a las vacunas HZ se asoció con un menor riesgo de demencia en comparación con la vacuna de control contra el polisacárido neumocócico 23-valente. Además, el riesgo reducido de demencia después de la administración de la vacuna contra el zóster viva atenuada disminuyó con el tiempo y se correlacionó en gran medida con una disminución de la protección mediada por la vacuna contra la HZ. La reducción del riesgo de demencia a los 3 y 5 años después de la exposición también fue más fuerte en individuos que recibieron múltiples dosis en lugar de solo una dosis de la vacuna HZ recombinante y aquellos con mayor riesgo de HZ. Estos hallazgos son muy sugestivos de que la reactivación del VZV es un factor de riesgo modificable para la demencia.

4. Sharif, Sergio F et al. (2025) Neuropsychiatric symptoms and progression to pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Brain* 148 (10): 3694-3704.



Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) previos a la demencia están asociados con la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias neurodegenerativas. El constructo de deterioro conductual leve (MBI) identifica grupos de alto riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia incidente seleccionando personas con NPS que son emergentes y persistentes en la etapa avanzada de la vida. En adultos mayores sin demencia al inicio, examinamos si la EA

post-mortem y otras patologías neurodegenerativas estaban asociadas con la IMB en los 5 años previos al fallecimiento.

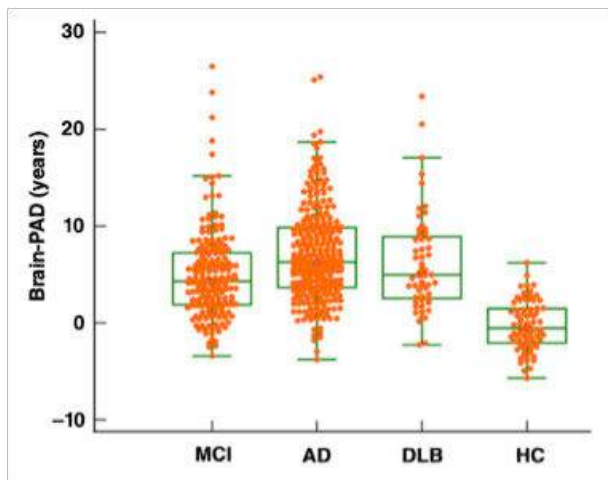
Los participantes del estudio de autopsias del Centro Nacional de Coordinación de Alzheimer (n = 1016, 82,6 años, 48,7% mujeres, 60% cognición normal) fueron incluidos en los análisis. El estado MBI+ se operacionalizó como persistencia NPS en más de dos tercios de las visitas de estudios pre-demencia; de lo contrario, el estatus no era NPS MBI. Se determinaron cambios neuropatológicos en la EA, la enfermedad de cuerpos de Lewy (LBD) y TDP-43.

En esta muestra de adultos mayores, libres de demencia al inicio, se encontró que la patología de la EA post-mortem, pero no la co-patología de LBD o TDP-43, tenía una mayor probabilidad de ser MBI+ hasta 5 años antes de la muerte en comparación con los grupos comparadores NPS. En comparación con quienes no tenían NPS, los participantes de MBI+ progresaron hacia demencia EA el doble de rápido. Los cuerpos de Lewy límbicos, pero ninguna otra co-patología, parecían moderar la tasa de progresión hacia la demencia de EA en quienes tenían MBI.

5. Sone D, et al. (2025) Neuropsychiatric symptoms and neuroimaging-based brain age in mild cognitive impairment and early dementia: A multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 79(4): 158-164.

A pesar de la importancia clínica y la carga social significativa de los síntomas neuropsiquiátricos (NPS) en la demencia, el mecanismo neurobiológico subyacente sigue siendo poco conocido. Recientemente, la estimación de la edad cerebral derivada de la neuroimagen mediante análisis de machine learning ha demostrado ser prometedor como un biomarcador a nivel individual. Investigamos la relación entre el NPS y la edad cerebral en el deterioro cognitivo leve amnésico (DCL) y la demencia temprana.

En este estudio transversal, se analizaron los datos clínicos, incluido el inventario neuropsiquiátrico (NPI) y la resonancia magnética cerebral estructural de 499 individuos con diagnósticos clínicos



de DCL amnésico ($n = 185$), enfermedad de Alzheimer temprana (EA) ($n = 258$) o demencia con cuerpos de Lewy (DLB) ($n = 56$). Se estableció un modelo de predicción de edad cerebral utilizando 694 resonancias magnéticas cerebrales de sujetos sanos. Finalmente, se calculó la diferencia de edad predicha y la edad cronológica (PAD cerebral: edad prevista menos la edad cronológica).

Todos los grupos mostraron un aumento significativo de la PAD cerebral, y la mediana de la PAD cerebral fue de 4,3 años en DCL, 6,3 años en AD y 5,0 años en DLB.

Las puntuaciones del NPI se subdividieron en las siguientes cuatro categorías: (i) Agitación e irritabilidad, (ii) Depresión y apatía, (iii) Delirios y alucinaciones, y (iv) Euforia y desinhibición. Encontramos una correlación significativamente positiva entre la PAD cerebral y el factor depresión/apatía (Spearman's $r_s = 0,156$, FDR corregido $P = 0,002$), lo que no apareció con otros factores NPS.

Se concluye que una mayor edad cerebral puede estar asociada con síntomas de depresión y apatía que se presentan en la DCL en las primeras etapas de la demencia, y el análisis de la edad cerebral puede ser útil como un nuevo biomarcador para la evaluación o el monitoreo del NPS.

6. Eyler LT, et al (2026). The spectrum of bipolar disorder in older adults. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/s41386-026-02330-4

El Trastorno Bipolar de Edad Avanzada (TBEA) está cobrando una relevancia crítica debido al envejecimiento demográfico mundial. Esta etapa de la enfermedad se distingue del trastorno en jóvenes por un perfil clínico complejo donde, aunque las crisis de euforia o depresión pueden atenuarse en intensidad, el deterioro cognitivo y las comorbilidades médicas (como enfermedades cardiovasculares o metabólicas) se vuelven los principales obstáculos para la autonomía del paciente. Esta realidad subraya la urgencia de desarrollar guías clínicas que no solo traten el ánimo, sino que protejan la salud física y mental de forma integral.

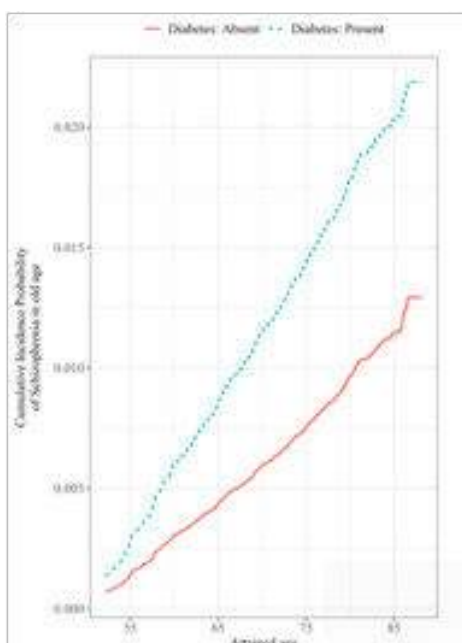
Desde una perspectiva biológica, la evidencia sobre la trayectoria del envejecimiento es mixta. Se ha observado que muchos individuos con TBEA presentan marcadores de envejecimiento acelerado, reflejados en vías de inflamación crónica y estrés oxidativo que dañan las células de manera prematura. Para desentrañar estas trayectorias, la comunidad científica ha impulsado redes de colaboración masiva como GAGE-BD y ENIGMA-BD, que permiten combinar datos de miles de pacientes en todo el mundo. Estos esfuerzos buscan identificar biomarcadores que predigan quiénes tienen mayor riesgo de sufrir un declive funcional rápido.

En el ámbito terapéutico, el litio mantiene su estatus de estándar de oro, pero su manejo en mayores exige una precisión extrema debido a los cambios en la función renal y la interacción

con otros fármacos. La revisión también apunta hacia la neuromodulación (como la estimulación magnética) como una vía prometedora pero aún poco explorada en esta cohorte. En última instancia, se propone un enfoque de curso de vida, donde la intervención temprana y la monitorización longitudinal sean las claves para transformar el pronóstico de los pacientes, asegurando que el envejecimiento no sea sinónimo de pérdida de capacidad funcional.

7. Levine SZ, et al (2025). The Risk of Very Late-Onset Schizophrenia Following Diabetes Type 2 Onset: A Nationwide Population-Based Study of Midlife and Old-Age. *Schizophr Bull.* doi:10.1093/schbul/sbaf159

Este estudio de cohortes a nivel nacional en Israel analiza la dirección inversa de una relación ya conocida: mientras que la esquizofrenia es un factor de riesgo para la diabetes tipo 2 (T2D), este trabajo evalúa si la diabetes precede al desarrollo de psicosis en la vejez.

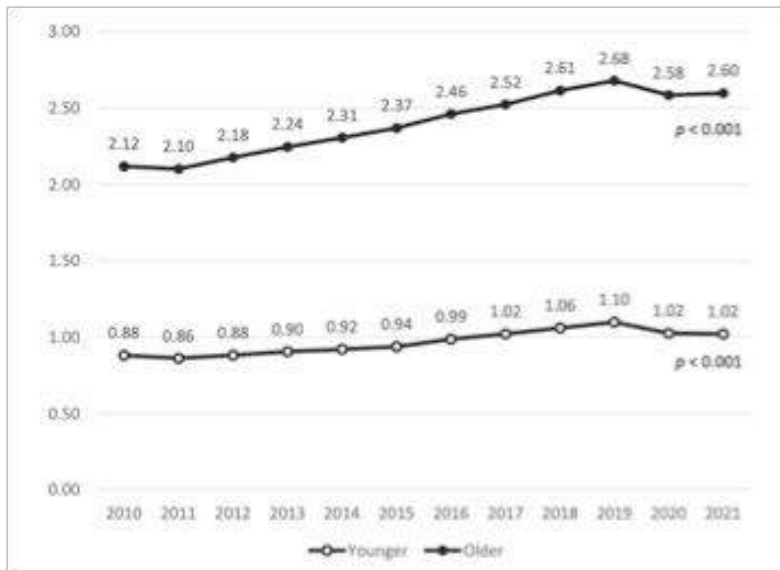


La investigación incluyó a 99,567 miembros de una organización de salud israelí, nacidos entre 1932 y 1952, quienes al inicio no presentaban ninguna de las dos patologías. Tras un seguimiento promedio de 14.47 años, los resultados revelaron que los individuos con T2D mostraron una incidencia de esquizofrenia de 0.26 por cada 10,000 personas-año, frente al 0.12 en el grupo sin diabetes. El análisis primario, ajustado por 20 variables de confusión, determinó que el inicio de la diabetes se asocia con un incremento del 50% en el riesgo de esquizofrenia incidente (HR ajustado = 1.53).

Es relevante destacar que los análisis complementarios confirmaron la consistencia de estos hallazgos, descartando que la medicación antidiabética influyera en el riesgo. En conclusión, la aparición de diabetes tipo 2 en edades avanzadas podría ser un indicador crítico para el monitoreo de síntomas psicóticos, integrando la vigilancia psiquiátrica en el cuidado endocrinológico y geriátrico.

8. Park JS, et al. (2025) Longitudinal trends in schizophrenia among older adults: a 12-year analysis of prevalence and healthcare utilization in South Korea. *Schizophrenia (Heidelb).* 2025;11(1):30.

A medida que las poblaciones envejecen en todo el mundo, es esencial explorar el cambiante panorama de la esquizofrenia en diferentes grupos de edad. El estudio analiza los casos de esquizofrenia reportados durante un período de 12 años (2010-2021) utilizando la base de datos de revisión y evaluación de seguros de salud (HIRA) de Corea del Sur. Se exploran los cambios en la



prevalencia de la esquizofrenia, la carga de comorbilidad física y la utilización de la atención médica por edad utilizando regresión lineal y modelos mixtos lineales. De 420.203 pacientes diagnosticados con esquizofrenia, el número y la proporción de adultos mayores (de ≥ 50 años) aumentaron significativamente de 82.556 (0,51%) en 2010 a 188.359 (0,89 %) en 2021 ($p < 0,001$), más rápidamente que los de los adultos más jóvenes. La proporción de adultos mayores aumentó del 37,0 % al 54,7 % durante este período ($p <$

0,001). La duración de la hospitalización psiquiátrica para adultos mayores aumentó de 230,2 días a 251,8 días ($p = 0,023$), significativamente mayor que para adultos más jóvenes ($p < 0,001$), y el uso de hospitales terciarios/generales disminuyó con el tiempo del 15,2 % al 9,5 % ($p < 0,001$), mientras que el de hospitales/hogares de ancianos aumentó del 76,9 % al 88,5 % ($p < 0,001$). Los adultos mayores mostraron puntuaciones significativamente más altas del Índice de Comorbilidad de Charlson ($p < 0,001$) y mayores duraciones de hospitalización no psiquiátrica ($p < 0,001$) que los adultos más jóvenes. Estos hallazgos destacan las distintas necesidades de atención médica y la creciente carga de salud física de los adultos mayores con esquizofrenia.

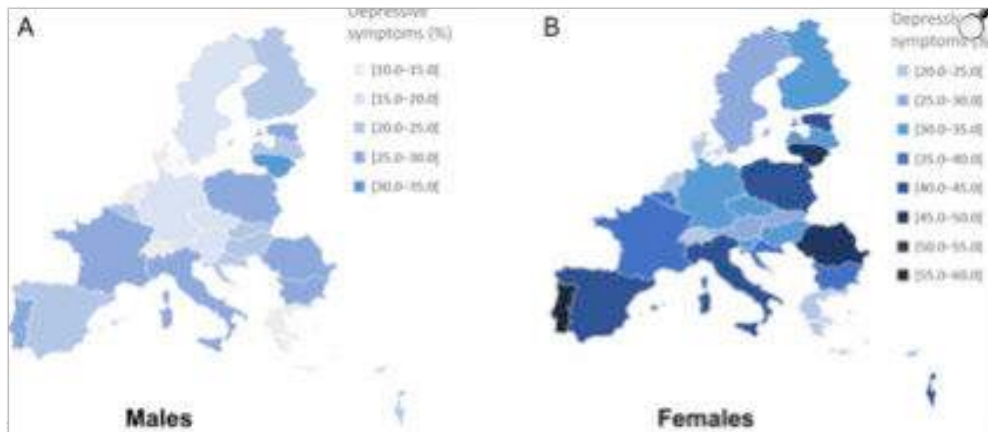
9. Melo D, et al. (2025) Prevalence and Determinants of Depressive Symptoms in Older Adults Across Europe: Evidence from SHARE Wave 9. J Clin Med. 14(15): 5340.

El acelerado envejecimiento de la población en Europa plantea desafíos críticos para los sistemas de salud, lo que subraya la urgencia de identificar factores que prevengan el deterioro psicológico y fomenten el bienestar en la vejez. El presente estudio ofrece una visión integral y actualizada de la salud mental en adultos mayores, analizando la prevalencia de la sintomatología depresiva y sus principales determinantes.

Se analizaron datos de 45.601 individuos de 65 años o más, residentes en 27 países europeos e Israel, participantes en la novena ronda (Ola 9) de la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE). La presencia de síntomas depresivos se evaluó mediante la escala EURO-D (rango 0-12), estableciendo un punto de corte de 4 para identificar casos clínicamente significativos. Asimismo, se exploraron correlaciones con variables sociodemográficas, salud física, conducta, participación social, competencias digitales y condiciones de vida.

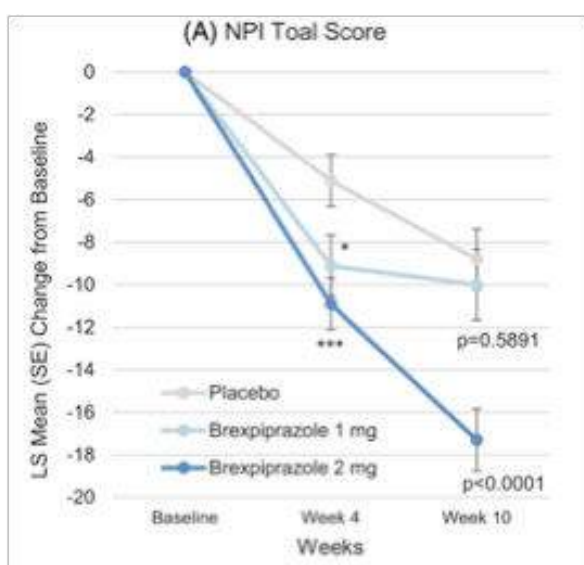
Los hallazgos confirman una elevada prevalencia de sintomatología depresiva, la cual afecta al 35,1% de las mujeres y al 21,5% de los hombres, evidenciando una persistente disparidad de género. La depresión en la etapa tardía de la vida se asoció de manera significativa con un

estado de salud física deficiente, el sentimiento de soledad y una menor calidad de vida. En contraposición, la participación social y el cuidado moderado de los nietos se identificaron como potenciales factores protectores.



Como conclusión, la depresión tardía impacta profundamente en el bienestar integral del individuo. Los resultados sugieren que la integración social, las dimensiones de género y la salud física son pilares fundamentales vinculados a la salud mental. Estas asociaciones destacan la necesidad de integrar dichos dominios en el diseño de intervenciones y políticas públicas orientadas a promover un envejecimiento saludable en las poblaciones europeas.

10. Nakamura Y, et al. (2025) Brexpiprazole's impacts on patients and caregivers in agitation in Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement.* 21(7): e70522.



Este estudio clínico evaluó el uso de brexpiprazol para tratar la agitación en pacientes japoneses con demencia de Alzheimer, analizando tanto la mejoría del paciente como el alivio del cuidador. Los puntos clave son los siguientes:

Eficacia de la dosis: La dosis de 2 mg/día mostró una reducción significativa de los síntomas neuropsiquiátricos (NPI) y del estrés del cuidador en comparación con el placebo, mientras que la dosis de 1 mg no presentó diferencias estadísticas importantes.

Beneficios conductuales: El tratamiento no solo redujo la agitación y agresión, sino que también mejoró otros síntomas psicológicos generales de la demencia.

Impacto dual: Se concluye que el fármaco es beneficioso tanto para la sintomatología del paciente como para la calidad de vida de quienes los cuidan.

TOP10

PSIQUIATRÍA

UNA PUESTA AL DÍA DE LOS AVANCES
MÁS RELEVANTES EN LAS ÁREAS
PRINCIPALES DE LA PSIQUIATRÍA

12 | TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

JOSÉ LUIS CARRASCO

PSIQUIATRA. JEFE DE SERVICIO DEL HOSPITAL CLÍNICO DE MADRID. CATEDRÁTICO DE PSIQUIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

ABSTRACTS SELECCIONADOS

1. Personality disorder research agenda for the DSM-V. Widiger T, Simonsen, Krueger R, Livesley J, Verheul R.: Journal of Personality Disorders; v 19 n3 (Jun 2005): 315-38

RESUMEN The American Psychiatric Association is sponsoring a series of international conferences to set a research agenda for the development of the next edition of the diagnostic manual. The first conference in this series, "Dimensional Models of Personality Disorder: Etiology, Pathology, Phenomenology, & Treatment," was devoted to reviewing the existing research and setting a future research agenda that would be most effective in leading the field toward a dimensional classification of personality disorder. The purpose of this article, authored by the Steering Committee of this conference, was to provide a summary of the conference papers and their recommendations for research. Covered herein are the reviews and recommendations concerning alternative dimensional models of personality disorder, behavioral genetics and gene mapping, neurobiological mechanisms, childhood antecedents, cross-cultural issues, Axes I and II continuity, coverage and cutoff points for diagnosis, and clinical utility.

2. Wakefield J. Personality disorder as harmful dysfunction: DSM'S cultural deviance criterion reconsidered. Journal of Personality Disorders; v20 n2 (200604): 157-69; discussion 181-5

RESUMEN: The DSM's general criteria for personality disorder (PD) attempt to define PD versus nondisordered personality conditions. If dimensionalization of PD occurs in the DSM-V (perhaps, it is suggested, with PD diagnosis moved to Axis I and overall personality assessment in Axis II, thus separating diagnosis from case formulation), general criteria likely will still be needed to prevent massive false positives. In this article, one of the general criteria, the cultural deviance requirement (CDR), is examined from the perspective of the evolution-based harmful-dysfunction analysis of disorder. The CDR is often assumed to express value relativity of harm in diagnosis, but cultural values are a designed feature of human social functioning that influence personality formation. The CDR is thus argued to be an indicator of whether an individual's personality organization is due to an evolutionary dysfunction. Value relativity and evolutionary analysis thus converge.

3. Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T . Personality disorder and the outcome of depression: Meta-analysis of published studies. The British Journal of Psychiatry v188 n1 (Jan 2006): 13-20

RESUMEN. There is conflicting evidence about the influence of personality disorder on outcome in depressive disorders. Aims Meta-analysis of studies in which a categorical assessment of personality disorder or no personality disorder was made in people with depressive disorders, and categorical outcome (recovered/not recovered) also determined. Method Systematic electronic search of the literature for relevant publications. Hand searches of Journal of Affective Disorders and recent reviews, with subsequent meta-analysis of selected studies. Results Comorbid personality disorder with depression was associated with a doubling of the risk of a poor outcome for depression compared with no personality disorder (random effects model OR=2.18, 95% CI 1.70-2.80), a robust finding maintained with only Hamilton-type depression criteria at outcome (OR=2.20, 95% CI 1.61-3.01). All treatments apart from electroconvulsive therapy (ECT) showed this poor outcome, and the ECT group was small. Conclusions Combined depression and personality disorder is associated with a poorer outcome than depression alone.

4. John Livesley J. Borderline Personality Disorder. Canadian Journal of Psychiatry v51 n5 (Apr 2006): 331-332

RESUMEN: The intent of this volume on borderline personality disorder (BPD) is laudable: it seeks to offer professionals and families information and education to reduce the confusion about the disorder. Despite these efforts, there is limited continuity across chapters, and one is left with the impression that the volume would have better served its purpose if written by a single author who could integrate ideas across chapters and explain how research on diagnosis and etiology inform treatment strategies. The needs of families would also have been better served if the sections related to helping families cope were expanded with more information about practical coping strategies and how to manage the emotional instability and crises.

5. Carcione A, Dimaggio GN, Semerari A; Metarepresentative functions in borderline personality disorder.. Journal of Personality Disorders v19 n6 (Dec 2005): 690-710

RESUMEN Many authors consider that patients suffering from Borderline Personality Disorder (BPD) are hampered in their ability to metarepresent, which is the correct ascribing of states of mind to oneself and to others and the reflecting thereon. Although the ability to mentalize is generally described as being uniform, various authors pinpoint problems which appear to be of a diverse psychological nature. Some describe difficulties in identifying emotions or a shortfall in their regulation, others identify a lack of integration between representations of self and those of others, and yet others focus on the failure to distinguish between fantasy and reality. In the present research all sessions during the first year of therapy of four patients suffering from BPD were tape-

recorded and transcribed, and then analyzed using the Metacognition Assessment Scale (MAS), which is designed for the evaluation of the ability to metarepresent in clinical reports. The results support the hypothesis that there is a metarepresentation impairment in BPD but that it is more selective than was thought until now. In particular, such patients maintain their ability to identify internal states, whereas they are impaired in the integration of representations of self and others and in the differentiation between fantasy and reality.

6. Neuroimaging in borderline personality disorder. *Christian Schmahl C, JD Bremner. Journal of Psychiatric Research v40 n5 (2006): 419-427*

RESUMEN; Neuroimaging has become one of the most important methods in the investigation of the neurobiological underpinnings of borderline personality disorder. Structural and functional imaging studies have revealed dysfunction in different brain regions which seem to contribute to borderline symptomatology. This review presents relevant studies using different methodologies: volumetry of limbic and prefrontal regions, investigations of brain metabolism under resting conditions, studies of serotonergic neurotransmission, and challenge studies using emotional, stressful, and sensory stimuli. Dysfunction in a frontolimbic network is suggested to mediate much, if not all of the borderline symptomatology.

7. *J M López-Villatoro, A Galvez-Merlin, M Diaz-Marsá , J L Carrasco. Social cognition impairment associated to a borderline personality disorder subtype linked to attention deficit hyperactivity disorder. J Psychiatr Res 2025 May: 185:26-30 doi: 10.1016/j.jpsychires 2025.03.031. Epub 2025 Mar 22.: . PMID 40147151*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Social cognition (SC) impairment in patients with BPD could be increased by comorbidity with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Comorbidity in neurodevelopmental disorders and its influence on SC impairments could result in greater severity, worse response to treatment and worse evolution of the disorder. The aim of this work is to study SC deficits, through Theory of Mind (ToM) errors associated with BPD linked to ADHD.

Methods: 87 BPD patients with and without ADHD associated were assessed with the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). Statistical associations between MASC and ADHD symptomatology was analyzed.

RESULTS: BPD patients with ADHD showed fewer correct mentalization responses and more overmentalization errors than BPD patients without ADHD. A direct and significant statistical relationship between undermentalization errors and childhood inattention were found.

CONCLUSIONS: Our results showed a complete picture of the SC errors observed in this subgroup of BPD patients with ADHD symptomatology, with both overmentalization and undermentalization errors observed. The fact that this subgroup of BPD patients, related to neurodevelopmental disorders, showed different types of ToM errors reflects the complexity and

heterogeneity that may characterize this subgroup of patients. This highlights the importance and effort of this work to improve the phenotyping of this subgroup of patients with BPD linked to ADHD, improving early diagnosis and individualized treatment for these patient profiles.

8. Simon, J. J., Spiegler, K., Coulibaly, K., Stopyra, M. A., Friederich, H.-C., Gruber, O., & Nikendej, C. (2025). Beyond diagnosis: symptom patterns across complex PTSD and borderline personality disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 16:1668821.

El complejo trastorno de estrés postraumático (cPTSD) y el trastorno límite de la personalidad (TLP/BPD) comparten características clínicas que complican la diferenciación diagnóstica y terapéutica. Para contribuir a este debate, el estudio comparó perfiles sintomáticos entre pacientes con cPTSD, pacientes con BPD y controles sanos mediante una batería de evaluaciones psicométricas. Los resultados indicaron que los pacientes con cPTSD tenían niveles significativamente más altos de exposición a trauma, síntomas postraumáticos, disociación, síntomas afectivos e impacto funcional que los pacientes con BPD y los controles, aunque no hubo diferencias significativas entre cPTSD y BPD en severidad de síntomas de personalidad límite, ansiedad, dificultades de regulación emocional o malestar psicodinámico. Estos hallazgos sugieren que los síntomas relacionados con el trauma son factores clave que distinguen al cPTSD del BPD, apoyando la conceptualización de cPTSD como un trastorno clínico distinto.

9. Aslam, H. M., Brodeur, J., & Links, P. S. (2025). Clinical practice guidelines for the treatment of borderline personality disorder: a systematic review of best practice *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, 12, 13.

ABSTRACT: This systematic review synthesized clinical practice guidelines for BPD treatment, summarizing evidence-based recommendations and best practices across psychotherapeutic and integrated treatment approaches to improve clinical outcomes in BPD care.

10. Salgado-Pineda, P., Ferrer, M., Calvo, N., Costa, X., Ramos-Quiroga, J.-A., Tarragona, B., Duque-Yemail, J., Vaciana-Verdaguer, C., Rué, À., Fuentes-Claramonte, P., Pomarol-Clotet, E. (2025). Early structural brain abnormalities in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 55, e311.

ABSTRACT: This study used voxel-based morphometry (VBM) to examine structural brain differences in adolescents with borderline personality disorder (BPD) versus matched healthy controls. Results revealed significant grey matter volume reductions in the left temporo-parietal junction (TPJ) in BPD patients relative to controls. The findings suggest early structural abnormalities in regions associated with social cognition in BPD prior to adulthood and independent of comorbidities or medication effects.



MASS (Marketing Aid Systems & Services S.L.)

C/ Gomis 34 - 08023, Barcelona | www.massformacionmedica.es | secretaria@massconsultoria.com

Puedes registrarte en TOP10PSIQUIATRIA.COM