

GACETA

SO
DE
PSI

JUNIO 2021

Modelos de etapificación clínica en psiquiatría

Andrés Rojas Ascencio, Sebastián Rubilar Salazar,
Alejandro Maturana Hurtado

(Rev GPU 2021; 17; 1: 107-124)

Modelos de etapificación clínica en psiquiatría¹

Palabras clave: sistemas diagnósticos, transdiagnóstico, etapificación, psiquiatría preventiva, estados premórbidos.

(Rev GPU 2021; 17; 1: 107-124)

Andrés Rojas Ascencio^{2,3}, Sebastián Rubilar Salazar⁴, Alejandro Maturana Hurtado⁵

El desarrollo de los sistemas diagnósticos categoriales modernos ha logrado dar respuesta a varias dificultades que conlleva el diagnóstico en psiquiatría, como su baja confiabilidad y concordancia entre pares, pero han sido criticados por la pobreza fenomenológica, neurobiológica y psicológica de sus descripciones, la posibilidad de llevar a una reificación de nuevas “enfermedades” a partir de descripciones sindromáticas, y por baja validez predictiva.

En esta revisión narrativa realizamos un análisis comprehensivo de los modelos transdiagnósticos que se han desarrollado en Europa y EE.UU, enfocándonos en los estadios premórbido y de alto riesgo clínico, con una visión desde el neurodesarrollo y enfocados en la adversidad infantil como factor de riesgo de psicopatología.

Concluimos que las personas con riesgo genético presentan con mayor frecuencia síntomas neuropsiquiátricos durante la infancia y que algunos de ellos (síntomas psicóticos, alteración

1 Fecha de recepción: 5/6/2021. Fecha de aceptación: 14/8/2021.

2 Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile.

3 Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.

4 CESFAM Lagunillas, Coronel, Chile.

5 Universidad de Chile, Santiago, Chile.

de ritmos circadianos) pueden predecir con mayor certeza la transición a estadios clínicos, y que esta transición es frecuentemente heterotípica.

Pensamos que el paso hacia un modelo de etapificación permite una mayor integración de la evidencia científica en el área del desarrollo de trastornos mentales, así como la adopción de una mirada prospectiva que permita anticiparse a dichas enfermedades.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la psiquiatría como una especialidad médica ha estado históricamente asociada a una serie de complejidades y discusiones respecto a su conceptualización de ‘enfermedad’ y al proceso diagnóstico que asocia, haciendo que aún sea un área en constante revisión y evolución. La ausencia de marcadores biológicos confiables y las limitaciones de los métodos diagnósticos actualmente disponibles para abarcar el carácter dinámico de los llamados trastornos mentales ha llevado a la utilización de categorías diagnósticas basados mayoritariamente en la descripción de síntomas vivenciados por los pacientes, y de fenómenos comportamentales evidenciables en el examen mental, sometidos al juicio clínico del psiquiatra. Si bien el desarrollo de los sistemas diagnósticos categoriales modernos ha logrado dar respuesta a varias dificultades históricas asociadas al diagnóstico en psiquiatría, como la baja confiabilidad y concordancia entre pares, han sido criticados, entre otras cosas, por la pobreza fenomenológica, neurobiológica y psicológica de sus descripciones, por la posibilidad de llevar a una reificación de nuevas “enfermedades” a partir de descripciones sindromáticas (McGorry et al., 2018), y por carecer de una adecuada validez predictiva (Scott, J. y Henry, C., 2017). A juicio de Scott, J. y Henry, C. (2017), estos modelos diagnósticos presentan dos problemas principales: primero, aplicar un diagnóstico psiquiátrico a veces representa un intento de imponer una clasificación de “todo/nada” o “sí/no” a un cuadro clínico que, en realidad, es dimensional y variable

temporalmente; y en segundo lugar, existe escaso consenso en los umbrales para decidir la necesidad de un determinado tratamiento, en un determinado diagnóstico.

Por otra parte, en algunas áreas de la medicina como oncología o endocrinología, se han desarrollado y utilizado ampliamente modelos basados en Estadios Clínicos o Etapificación (*staging*), que se basa en la descripción de distintos niveles dinámicos de progresión de una enfermedad, desde lo premórbido (estados de riesgo) hasta la enfermedad terminal de mal pronóstico. Esto ha demostrado ser efectivo para la promoción, detección y el tratamiento precoz (Silva, 2019). Basados en este modelo y en respuesta a la crítica planteada previamente a los sistemas diagnósticos categoriales, algunos autores han planteado modelos dimensionales transdiagnósticos para entender la génesis y evolución de los trastornos mentales, particularmente en los trastornos psicóticos y afectivos mayores (McGorry et al., 2018). Los modelos transdiagnósticos pueden definirse según Fusar-Poli y colaboradores, como un enfoque que atraviese los diagnósticos categoriales existentes y vaya más allá de ellos, para producir un mejor sistema de clasificación, en comparación con el estándar de oro existente (Fusar-Poli et al., 2019). Estos modelos pretenden organizar la investigación acerca de factores de riesgo psicosociales, variables neurocognitivas y biomarcadores, con el objetivo clave de entregar una guía más precisa para la prevención y el tratamiento de los trastornos mentales. También buscan determinar en qué punto temporal se encuentra el individuo dentro de un continuum de enfermedad, desde estados

asintomáticos hasta la enfermedad con alto impacto funcional. Estas propuestas contemporáneas hacen eco de otros modelos diagnósticos dimensionales alternativos a los sistemas categoriales hegemónicos en la actualidad, desarrollados principalmente por autores europeos de la segunda mitad del siglo XX y comienzos de este siglo, que ponen su foco en el desarrollo neurológico y psicológico desde etapas tempranas de la infancia, logrando identificar distintas trayectorias del neurodesarrollo que pueden o no seguir un curso hacia un desorden mental determinado.

Esta revisión tiene por objetivos:

- 1) Realizar un análisis comprehensivo de los modelos transdiagnósticos de etapificación clínica que se han desarrollado en Europa y Estados Unidos, con foco principalmente en los modelos contemporáneos propuestos por McGorry et al.,
- 2) Revisar la importancia de las trayectorias individuales en el desarrollo de la psicopatología del adulto,
- 3) Realizar una breve revisión de los modelos históricos centrados en estadios premórbidos.

La importancia de este artículo radica en que ofrece una síntesis de visiones relevantes que permiten comprender la psicopatología como un fenómeno complejo, dinámico, evolutivo y dimensional, haciendo énfasis en las trayectorias individuales que preceden a la aparición de síndromes clínicos, aportando para el desarrollo de una psiquiatría de precisión.

Metodología

Se realizó una búsqueda no sistemática en metabuscadores PubMed y Google Scholar, utilizando los términos “staging AND psychiatry”, “transdiagnostic models AND psychiatry”, “at-risk mental state”. Los artículos fueron filtrados

por título por el autor principal, se revisaron abstracts y se accedió a referencias cruzadas (“related articles”) utilizando aplicación PapersApp®. Se tuvo acceso además a textos clásicos en formato impreso. La monografía inicial fue revisada por coautores, se plantearon sugerencias y se complementó información. Se siguieron las recomendaciones para la elaboración de revisiones narrativas SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) (Baethge, C. et al, 2019).

Resultados

Los resultados obtenidos de la metabúsqueda y referencias cruzadas fueron revisados y filtrados por los autores, siguiendo criterios de pertinencia en título y abstract. Se revisaron completos 37 publicaciones, que fueron agrupados en las siguientes categorías, para facilitar la reflexión acerca de los objetivos planteados: 1) Introducción a los sistemas diagnósticos dimensionales y de etapificación clínica, 2) Trayectorias de Desarrollo, 3) Modelos Históricos, 4) Modelos contemporáneos alternativos.

DISCUSIÓN

Introducción a los sistemas diagnósticos dimensionales y de etapificación clínica

Una de las principales críticas atribuidas a los modelos diagnósticos psiquiátricos basados en categorías es que carecen de adecuado valor predictivo. Esto se atribuye a que las descripciones de los principales trastornos psiquiátricos mayores (Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Afectivo Bipolar y Esquizofrenia) se han hecho en base a estudios de corte transversal, realizados en población adulta y tratada en servicios especializados en salud mental (Scott, 2013), y no consideran el curso longitudinal de los trastornos ni incorpora los hallazgos recientes en neurociencias y genética.

La evidencia sugiere que los trastornos mentales suelen presentarse en forma dimensional y continua, transitando desde estados subclínicos a estados con plenitud sintomática (Wigman et al., 2013), con frecuente comorbilidad entre distintos trastornos (Caspi, 2019), especialmente en etapas tempranas de la enfermedad, en donde las características clínicas pueden solaparse con características de otros síndromes psiquiátricos, o los síntomas más prominentemente descritos en categorías pueden no estar claramente definidos en la presentación clínica en niños y adolescentes (McGorry, 2002). Además, pese al mayor conocimiento que poseemos respecto al genoma humano, los estudios de asociación genoma amplio (GWAS, por sus siglas en inglés) han fallado en identificar genes específicos que expliquen en una proporción significativa la aparición de trastornos mentales delimitados según los criterios diagnósticos actuales (Ripke et al., 2013), pero se han identificado varias variantes genéticas comunes que confieren riesgo con un pequeño tamaño de efecto, que sumados contribuyen al riesgo poligénico, con una alta correlación entre categorías diagnósticas distintas como Esquizofrenia, Trastornos Afectivos y Trastornos del Espectro Autista, entre otros (Bogdan et al., 2018). Esta poca claridad conceptual respecto a la verdadera naturaleza de los trastornos mentales ha sido indicada como uno de los principales desafíos que enfrenta la psiquiatría como campo, con autores que plantean la necesidad de transitar a modelos dimensionales que consideren los hechos demostrados a niveles biológico, social y psicológico, en una búsqueda por mecanismos causales complejos y multi-nivel, que estarían a la base de la génesis y mantenimiento de los síndromes psiquiátricos (Kendler et al., 2011).

Modelos dimensionales

Una de las clasificaciones dimensionales más utilizadas es aquella que plantea que la distribución en la población de trastornos

psiquiátricos comunes, trastornos por consumo de sustancias, y los patrones observados de comorbilidad, pueden ser explicados como resultado de dos dimensiones amplias de psicopatología, llamados típicamente “**internalizantes**” (p.ej: síntomas depresivos y ansiosos) y “**externalizantes**” (p.ej: agresividad, conducta delictiva, hiperactividad e impulsividad) (Kendler & Myers, 2014). Esta clasificación ha resultado útil tanto en su aplicación clínica como en investigación en psiquiatría infanto-juvenil, siendo posteriormente replicada en psiquiatría de adultos, de donde se plantea la existencia de dos dimensiones adicionales, psicoticismo y somatomorfa. Estas dimensiones, además de modelos que describen los trastornos de la personalidad basados en el modelo de cinco factores (Caspi et al., 2005), han llevado al desarrollo de una nueva Taxonomía Jerárquica de Psicopatología (*HiTOP*, por sus siglas en inglés), que plantea la construcción de síndromes psicopatológicos basados en la covariación observada de los síntomas, agrupándolos y combinándolos en “espectros” caracterizados dimensionalmente, buscando de esta forma disminuir la heterogeneidad y resolver los problemas de límites entre categorías y la inestabilidad diagnóstica (Kotov et al., 2017) (Figura 1). También se ha planteado la existencia de un factor único de psicopatología general, denominado como “factor p”, que podría explicar la vulnerabilidad de una persona a sufrir una enfermedad mental, la comorbilidad mental, su persistencia en el tiempo y la severidad de los síntomas, basado en la alta asociación pero baja especificidad de factores como el neuroticismo, desregulación emocional, trastornos del pensamiento, déficits cognitivos, antecedentes de trauma durante el desarrollo, e historia familiar de patología psiquiátrica, en el desarrollo de los trastornos psiquiátricos (Caspi & Moffitt, 2018). Estos modelos, sin embargo, no ofrecen respuestas respecto al curso longitudinal de los trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida, en términos de transición de síndromes psiquiátricos en la infancia a la adultez.

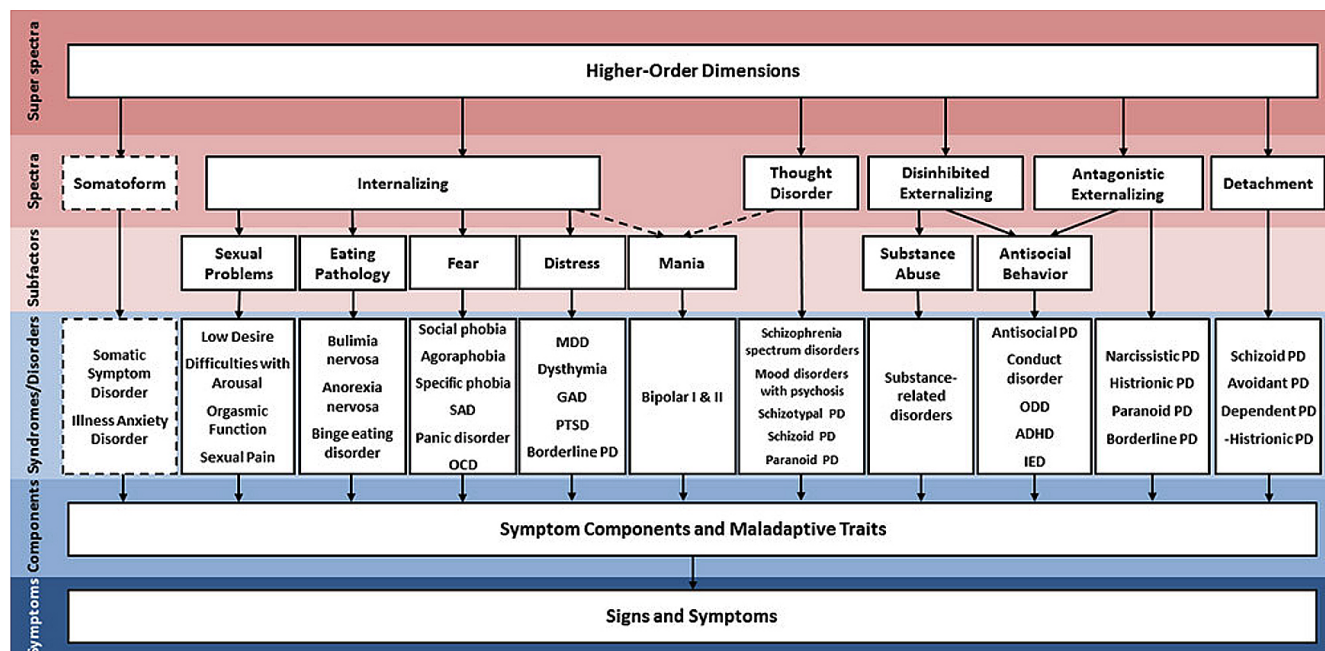


Figura 1: Espectros Jerárquicos de Psicopatología, Taxonomía HiTOP (obtenido de Kotov et al., 2017)

Modelos de etapificación clínica

En las últimas décadas, la comunidad científica ha abordado la transición hacia un modelo dimensional de staging como una respuesta a estas limitaciones de los modelos categoriales (Scott et al., 2013). Esto nace de la necesidad de entender las trayectorias de las enfermedades en psiquiatría y su continuidad heterotípica, y lleva la atención a los individuos en riesgo de desarrollar un trastorno, como aquellos con historia familiar de enfermedad mental y/o historias de presentaciones subsindrómicas, permitiendo así estrategias e intervenciones preventivas (Scott & Henry, 2017). Como señala Scott y Henry (2017), estos modelos ya se aplicaban en algunas enfermedades neuropsiquiátricas como la Enfermedad de Parkinson y el Alzheimer, pero fueron Fava y Keller (Fava & Kellner, 1993) quienes iniciaron discusiones acerca de aplicar este modelo en otras enfermedades mentales severas.

Uno de los modelos de staging que inicialmente logró aceptación y difusión en la comunidad clínica y científica es el de Estados Mentales de Alto Riesgo de Psicosis (Yung et al, 2004). Basados en el hecho que los trastornos psicóticos severos como esquizofrenia son precedidos típicamente por un periodo de síntomas relativamente inespecíficos y subumbrales, conocido como “pródromo”, se buscó estudiar desde un punto de vista prospectivo a este periodo, entendiéndolo como heterogéneo, dinámico, fluctuante y progresivo en su presentación (Figuras 2 y 3), desarrollando una metodología para lograr la detección precoz y evitar la progresión a psicosis (Fusar-Poli et al., 2013; McGorry et al, 2018). De esta manera, se ha propuesto un modelo de etapificación que plantea ubicar al individuo dentro de un continuo que va desde un estadio 0= con riesgo pero asintomático, hasta un estadio IV = Enfermedad severa, persistente, no remitente, de acuerdo a los criterios sintomáticos, neurocognición o incapacidad (Tabla 1) (McGorry y cols, 2006).

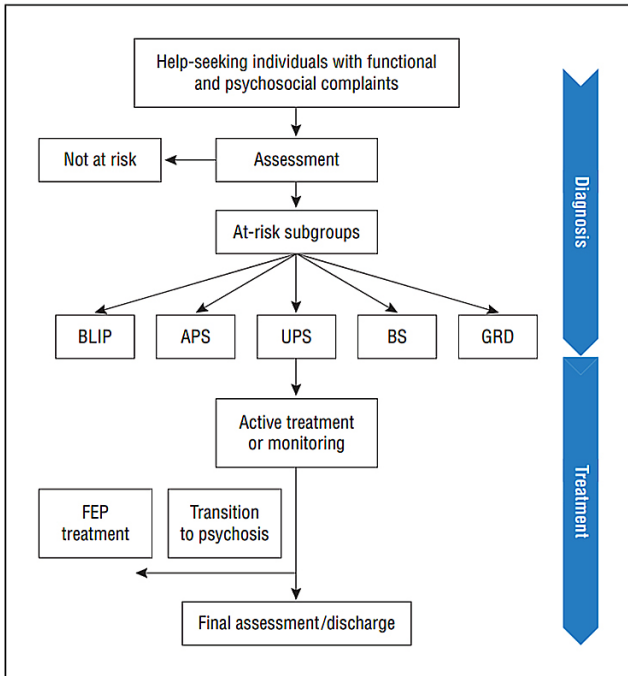


Figura 2: Manejo clínico (diagnóstico y tratamiento) de los estados mentales de alto riesgo de psicosis (HR). Por sus siglas en inglés: APS = subgrupo de síntomas psicóticos atenuados attenuated; BLIP = subgrupo de episodios psicóticos breves iEEnterrmitentes; BS = subgrupo de síntomas básicos; FEP = primer episodio psicótico; GRD = subgrupo de riesgo genético y síndrome de deterioro; y UPS = subgrupo de síntomas prodrómicos inespecíficos (gentileza de Fusar-Poli et al, 2012).

Se ha desarrollado gran cantidad de investigación en busca de predecir la transición de los estados subclínicos de ultra-alto-riesgo a estadios clínicos de psicosis (o primer episodio psicótico). Sin embargo, la investigación ha demostrado que esta transición es sólo uno de los resultados posibles, y que los síntomas y signos prodrómicos son en realidad pleiotrópicos, y están asociados a varios resultados potencialmente severos, incluyendo trastornos no psicóticos como trastorno afectivo bipolar, trastorno de personalidad límite, trastornos por uso de sustancias, entre otros (Fusar-Poli et al., 2013). Esto se ha planteado como un nuevo objetivo de investigación, dando lugar al desarrollo de un nuevo modelo transdiagnóstico conocido como CHARMS (Clinical high at-risk mental state) (Hartmann, J. A. et al, 2019, McGorry, P. D. et al., 2018). Este modelo plantea el abordaje de las personas que buscan ayuda por síntomas heterogéneos considerados como “subumbral” como portadores de un síndrome clínico que requiere atención clínica por su propio derecho, tomando en cuenta las trayectorias heterotípicas y la posibilidad de transición a un trastorno psiquiátrico mayor como esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo o trastorno límite de la personalidad.

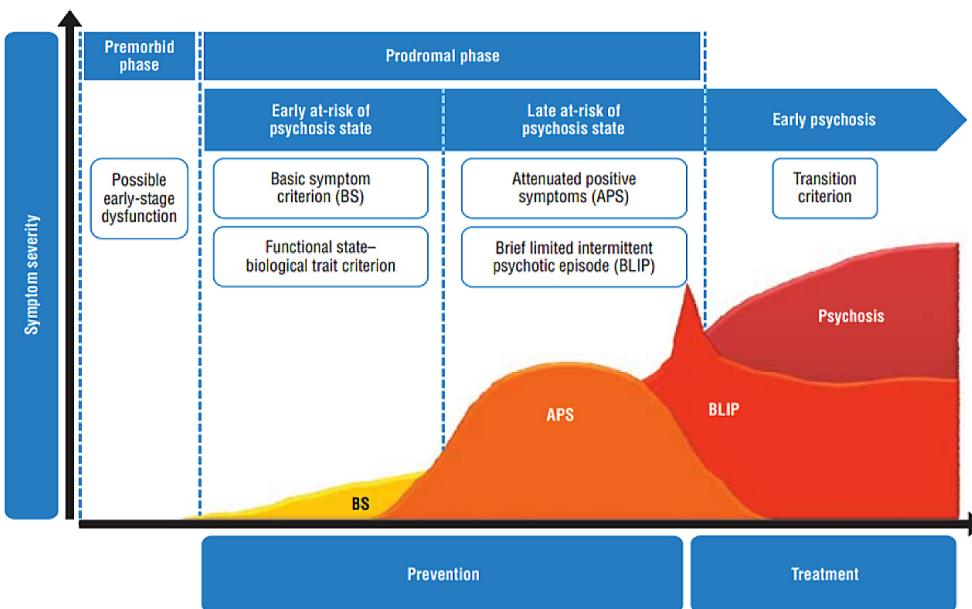


Figura 3: Modelo del inicio de psicosis desde un estado mental de alto riesgo. Mientras más arriba en el eje y, mayor es la severidad de los síntomas (gentileza de Fusar-Poli et al, 2012). Por sus siglas en inglés: BS = subgrupo de síntomas básicos; APS = subgrupo de síntomas psicóticos atenuados attenuated; BLIP = subgrupo de episodios psicóticos breves intermitentes.

Los cuadros clínicos subumbral incluidos en este modelo son los síntomas psicóticos atenuados, estados bipolares subumbral (ej: clotimia, episodios depresivos o hipomaníacos breves), episodios depresivos leves a moderados, y características de personalidad límite de menor rango y menor duración que lo establecido en DSM-5 (figura 4). La investigación que sustenta este modelo plantea que la mayor

parte de estos cuadros siguen una trayectoria heterotípica hacia alguno de los trastornos mentales mencionados, posicionándolo como un modelo pluripotencial y resolviendo las bajas tasas de transición a psicosis de los modelos de ultra-alto riesgo anteriores, al abarcar una mayor amplitud de outcomes y, por ende, una mayor tasa de transición a trastornos mentales serios (McGorry et al., 2018).

Tabla 1: Modelo de estadios clínicos propuesto para trastornos psicóticos y del ánimo severos. (adaptado de Mc. Gorry y cols, 2006, en Silva, 2019)

Estadio	Definición de estadio (psicosis o trastorno del ánimo severo)
0	Riesgo aumentado de trastorno psicótico o del ánimo severo. Sin síntomas actuales
Ia	Síntomas leves o inespecíficos (incluyendo sutiles déficits neurocognitivos) de psicosis o de trastorno del ánimo severo.
Ib	Ultra-alto riesgo: síntomas moderados, pero subumbrales, con cambios neurocognitivos y declinación funcional (GAF <70)
II	Primer episodio de psicosis o de trastorno del ánimo severo. Trastorno completo con síntomas moderados a severos, déficits cognitivos y declinación funcional (GAF 30-50)
IIIa	Remisión incompleta del primer episodio (el manejo del paciente puede ser vinculado o adelantado al estadio IV)
IIIb	Recurrencia o recaída del trastorno psicótico o anímico que se estabiliza con el tratamiento a un nivel del GAF <30, o con síntomas residuales o neurocognición bajo el mejor nivel alcanzado luego de la remisión del primer episodio.
IIIc	Múltiples recaídas con agravamiento de la extensión o impacto clínico de la enfermedad objetivamente presente.
IV	Enfermedad severa, persistente, no remitente, de acuerdo a los criterios sintomáticos, neurocognición o incapacidad.

GAF: *Global Assessment of Functioning*

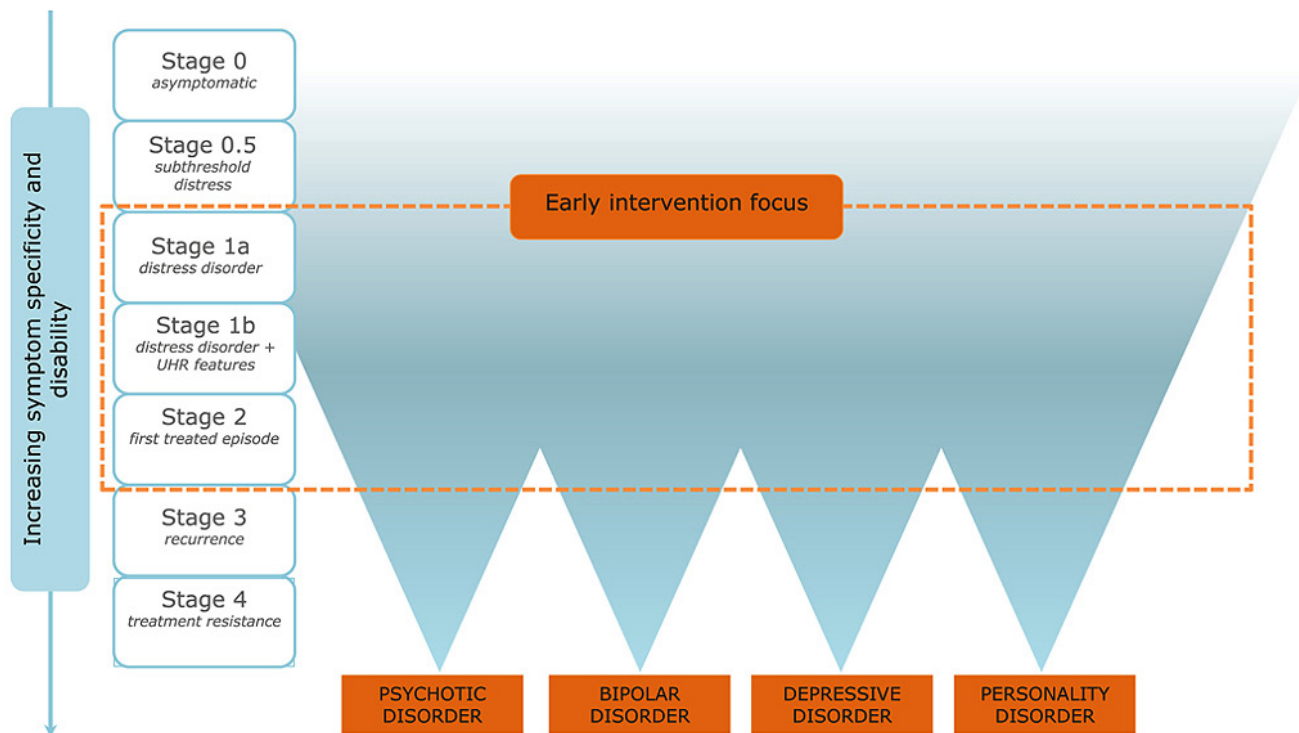


Figura 4: Modelo de etapificación CHARMS (Clinical High at-risk Mental State). Obtenido de Hartmann, J. A. et al, 2019.

Trayectorias de desarrollo

Una de las principales preocupaciones en la investigación en psiquiatría es cómo las diferencias individuales condicionan y modulan la aparición de las enfermedades mentales en un individuo en particular (Silva, 2019). Esto se entiende como trayectorias de desarrollo de las enfermedades mentales, y está en relación a la búsqueda de lograr una “psiquiatría de precisión”. Inicialmente, la investigación se desarrolló intentando definir las características premórbidas que pudieran anticipar la progresión a cuadros psiquiátricos mayores tradicionales, como esquizofrenia o trastorno bipolar. Sin embargo, la evidencia sugiere que este curso clínico no es homotípico para todos los pacientes (Figura 5A), es decir, que estados sintomáticos que sugieren una dimensión clínica en particular (ej: psicosis, inestabilidad

afectiva), transitan efectivamente hacia sus equivalentes diagnósticos en la adultez (para el ejemplo anterior, esquizofrenia o trastorno bipolar). Lo que se describe con mayor frecuencia es la **continuidad heterotípica**, que corresponde a la transición desde cuadros inespecíficos en la infancia, a un amplio abanico de diagnósticos en la adolescencia tardía (Figura 5B) (Shah, 2019). Esto plantea la necesidad de un modelo de etapificación integrado y comprensivo, que dé cuenta de estas trayectorias heterotípicas más allá de las categorías diagnósticas tradicionales, y entienda los estados premórbidos como un síndrome que requiere atención clínica por sí mismo.

El modelo de etapificación planteado por McGorry y cols. plantea varias incógnitas, principalmente respecto al riesgo de transición desde un estado premórbido con síntomas

inespecíficos (1A) a un síndrome con síntomas atenuados (1B), y de este a un síndrome clínico completo (estado 2). Recientemente, el grupo liderado por Iorfino et al. (2019) desarrolló un estudio longitudinal prospectivo en 2254 personas entre 12 y 15 años que consultaron en servicios de salud mental en Australia. El outcome principal del estudio fue la transición de etapas tempranas a etapas clínicas tardías.

Ellos encontraron que la transición desde la etapa 1A a 1B fue de un 36,9%, y desde la etapa 1B a la 2 fue de un 12,8%. En términos generales, la probabilidad de transición a un síndrome clínico completo (etapa 2) fue mayor en aquellos individuos asignados al inicio del estudio al estadio 1B. Además, dentro de las variables individuales que predecían en mayor medida la transición a cuadros clínicos completos fueron las

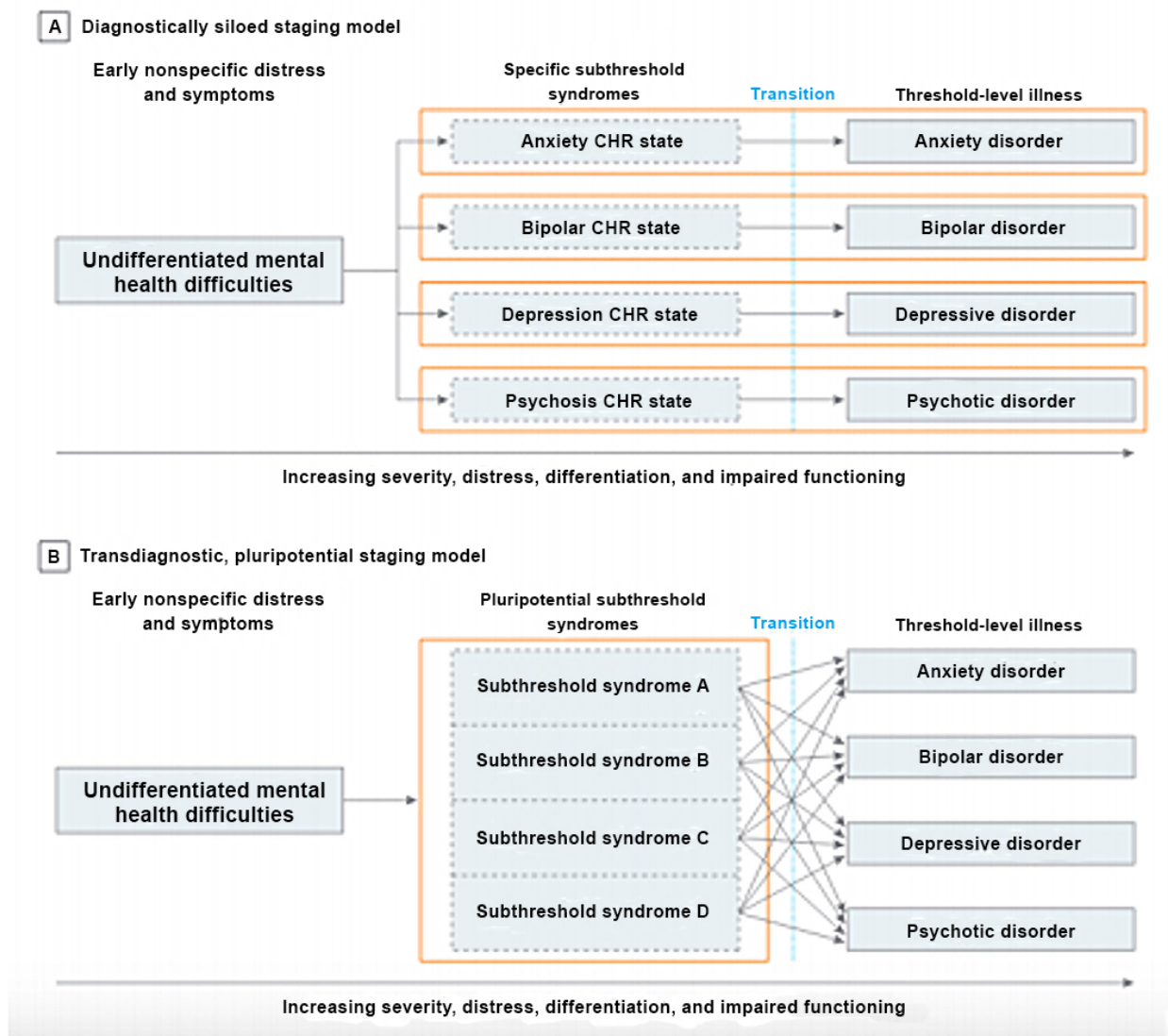


Figura 5: Etapificación en salud mental infantojuvenil, modelo homotípico (A) vs heterotípico (B) (Obtenido de Shah, 2019).

experiencias psicóticas subumbrales (psychotic-like experiences) y las alteraciones de ritmos circadianos, tanto para cuadros psicóticos como para otros síndromes que constituyen cuadros clínicos como trastornos mayores de ansiedad o depresión (Iorfino et al., 2019), lo que apoya la trayectoria heterotípica de los estados premórbidos. Esto plantea la posibilidad que ciertas variables puedan predecir la transición desde estadios preclínicos de manera transdiagnóstica, independiente del carácter psicopatológico de estos síntomas. Recientemente, un estudio longitudinal llevado a cabo por Addington et al. (2019) buscó probar el modelo planteado por McGorry, clasificando clínicamente a una muestra de jóvenes en búsqueda de atención clínica en uno de los estadios planteados, y luego aplicando una serie de mediciones clínicas para confirmar que los participantes cumplieran adecuadamente la etapa a la que fueron asignados. Los resultados permiten concluir que esta etapificación tiene alta correlación con las mediciones efectuadas en los participantes, siendo útil para su aplicación en clínica. A la vez, los autores plantean que el estado 0 (con riesgo, pero asintomático) puede incluir un grupo altamente resiliente, dada la ausencia de registro de psicopatología en este grupo con riesgo genético, por lo que se hace necesario ampliar el estudio de variables de resiliencia en estos grupos de riesgo (Addington, 2019).

Otro enfoque de interés futuro pero que escapa al objetivo de esta revisión, es el desarrollo de calculadoras de riesgo, como las existentes en otras ramas de la medicina. Un ejemplo de esto es la calculadora desarrollada para psicosis por Cannon y colaboradores y aplicada para pacientes que den positivo en la entrevista clínica estructurada para síndromes de riesgo de psicosis y con una precisión comparable al de las existentes para enfermedades cardiovasculares o cáncer (Cannon et al., 2016), pero que se mantiene dentro del ámbito de la investigación clínica según sus autores.

Modelos históricos

En contraste con la gran cantidad de investigación desarrollada en los estados subclínicos, o estados mentales de riesgo, poca atención han recibido los estadios “pre mórbidos”, entendidos en la conceptualización de McGorry et al. como aquellos con factores de riesgo y síntomas inespecíficos, que no cumplen criterios para un cuadro completo ni atenuado (Estado 1a, tabla 1).

El acercamiento tradicional a estos estados ha sido la evaluación retrospectiva de pacientes que portan un cuadro clínico descrito en los manuales diagnósticos, como Trastorno Bipolar o Esquizofrenia. De esta manera, se observa frecuentemente que aquellas personas han tenido historia de múltiples diagnósticos psiquiátricos distintos durante su infancia y adolescencia, sin establecerse una unidad diagnóstica, antes de presentar el cuadro completo en la adultez; este fenómeno se conoce como “comorbilidad artefactual” (Scott & Henry, 2017). Esta impresión retrospectiva también se ha visto en estudios transversales realizados en hijos de personas portadoras de Trastorno Afectivo Bipolar, que han mostrado prevalencia aumentada de síntomas de psicopatología no específica, como trastorno depresivo mayor, distimia, trastornos de ansiedad, trastorno de déficit atencional-hiperactividad, trastorno bipolar de inicio en la infancia y otros trastornos conductuales, respecto a población sin antecedentes familiares. Estos hallazgos han permitido generar estudios prospectivos en descendientes de personas portadoras de Trastorno Bipolar, que han mostrado una trayectoria típica en el 30-40% de aquellos que desarrollan la enfermedad: signos tempranos de psicopatología subumbral no específicos ni invalidantes, que progresan a trastornos del ánimo menores, seguidos de trastornos depresivos mayores en la adolescencia, para debutar con un primer episodio de manía o hipomanía 3 a 5 años después (Loftus et al, 2016). Esto también es evidente en portadores de Trastorno de Personalidad Limítrofe, en donde se han reportado

características premórbidas inespecíficas como factores temperamentales, relación parento-filial disfuncional, familia con bajo ingreso económico, antecedentes de trauma y anormalidades morfológicas cerebrales como volumen disminuido en corteza orbitofrontal (OFC), cingulada anterior (ACC) y asimetría hipocampal (Bozzatello, et al 2019).

Respecto a los estados premórbidos en esquizofrenia y trastornos relacionados, se han realizado estudios en hijos de personas con diagnóstico de psicosis, donde se han descrito varias alteraciones del desarrollo psicomotor en este grupo, como problemas en habilidades motoras, déficits en funciones ejecutivas y atención, y menor coeficiente intelectual, respecto a población control con familiares de primer grado sanos, lo que podría ser predictor de enfermedad en la adultez (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Niemi et al, 2003; Niemi et al., 2005). En relación a las alteraciones en habilidades motoras, se han descrito alta prevalencia de dificultades significativas en varias áreas del desarrollo psicomotor en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia, no afectados por la enfermedad, lo que ha llevado a plantear las alteraciones motoras como un potencial endofenotipo en esquizofrenia (Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Niemi et al., 2005). Entre estas destacan alteraciones en la coordinación, retraso en el desarrollo de motricidad gruesa y fina, la presencia de movimientos anormales y los llamados “signos neurológicos blandos”, que han sido ampliamente descritos en pacientes con esquizofrenia, estados clínicos de alto riesgo y familiares de primer grado de pacientes, aunque en un metanálisis posterior no fue posible coordinar este hallazgo (Burton, 2015).

Modelos contemporáneos alternativos

Históricamente, distintos autores han propuesto modelos de clasificación diversos que proponen un abordaje transdiagnóstico en

niños que presentan alteraciones subclínicas inespecíficas, que podríamos considerar en línea con lo planteado como “pre mórbido”. Entre ellos, resulta interesante rescatar dos modelos desarrollados en Europa y Norteamérica durante el siglo XX, que no están incluidos en los manuales diagnósticos modernos: Los conceptos de Disarmonía Psicótica (Misès, 2000) y de Trastorno Multiplex del Desarrollo (Cohen DJ et al, 1986).

El concepto de Disarmonías Psicóticas fue desarrollado en Francia por Roger Mises, en 1997, y está actualmente incluido dentro de la Clasificación Francesa de los Trastornos Mentales del Niño y del Adolescente (CFTMEA) dentro del Autismo y Trastornos Psicóticos (Mises et al., 2001). Este cuadro, inspirado en las descripciones iniciales de Anna Freud de Disarmonías del Desarrollo, se caracteriza por presentarse a partir de los 3-4 años de edad, con síntomas emocionales, conductuales y del neurodesarrollo, que se presentan y siguen un curso variable entre cada niño, e incluso en el mismo niño a lo largo de su evolución. A la base de esta sintomatología variable, se describen “rasgos y mecanismos de la serie psicótica” como un elemento común, pero que no serían lo suficientemente graves como para superar las capacidades de adaptación y control del individuo (ver criterios diagnósticos en Tabla 2). Este modelo ofrece una alternativa interesante a las categorías del DSM-5, al considerar que las alteraciones psicopatológicas pueden presentarse en forma transitoria, recurrente y de presentación heterogénea en el curso de la vida del individuo (a diferencia de la presentación estable y persistente, característica de estas categorías, que podría dificultar el diagnóstico de cuadros premórbidos). Se le critica su poco valor predictivo de psicopatología adulta, y la influencia de conceptos psicodinámicos de difícil aplicación e investigación empírica, dificultando su operacionalización en criterios diagnósticos como los anglosajones (Contreras, n.d.).

Tabla 2: Criterios diagnósticos para Disarmonía Psicótica, según la Clasificación Francesa de Trastornos Mentales de Niños y Adolescentes, CFTMEA (Mises et al., 2001)

<p>1º Su expresión se manifiesta a partir de la edad de 3 a 4 años.</p>
<p>2º La sintomatología varía de un caso a otro y para el mismo niño, cambia durante la evolución. Entre los motivos de consulta, encontramos manifestaciones somáticas o conductuales, inestabilidad, inhibiciones severas, manifestaciones fóbicas, histéricas u obsesivas, desarmonías en la aparición del lenguaje y psicomotricidad sin el déficit intelectual medido en las pruebas ocupan un lugar central, al menos en el período inicial. Las fallas en las pruebas de escolaridad son frecuentes (fobias escolares, dificultades de aprendizaje).</p>
<p>3º Detrás de esta sintomatología variable, los rasgos y mecanismos de la serie psicótica constituyen un elemento común:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amenaza con romper con la realidad, la ausencia o la organización deficiente de los sentimientos y las relaciones con la realidad; - Tendencia al desbordamiento del pensamiento con afectos y representaciones de extrema crudeza; - Las ansiedades son de varios tipos: ansiedades de aniquilación, ansiedades depresivas y de separación, a veces ataques de pánico; - Dominante en una relación dual con incapacidad para acceder a conflictos y los modos de identificación más avanzados; - Predominio de posiciones e intereses muy primitivos.
<p>4º A pesar de estos rasgos y mecanismos específicos de la psicosis, las capacidades de adaptación y control a menudo brindan protección contra los riesgos de desorganización. Por lo tanto, los modos de expresión patológica pueden limitarse a ciertas áreas o solo manifestarse abiertamente en ciertas fases evolutivas. Sin embargo, esta adaptación se basa en la implementación de procedimientos restrictivos que implican restricciones notables en los intercambios con otros.</p>
<p>5º Incluya, cuando cumplan los criterios anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prepsicosis; - parapsicosis; - desarmonías evolutivas de la estructura psicótica; - psicosis pseudo-neuróticas; - psicosis de pseudo-caracteres; - El llamado síndrome infantil atípico; - psicosis de tipo simbiótico; - "Trastornos del desarrollo multiplex" (MDD).
<p>6º Excluir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - las otras subcategorías de psicosis infantil; - patologías de la personalidad (categoría 3); - trastornos neuróticos (categoría 2).

El concepto de Trastorno Multiplex del Desarrollo fue introducido por Donald Cohen (1986), y posteriormente modificado por Torwin, en 1993, y se caracterizan por niños que presentan síntomas tempranamente (antes de los 5 años), caracterizados como déficits funcionales que llevan a patrones consistentes, duraderos, pero con fluctuaciones en la regulación del afecto, la vinculación y el pensamiento.

Estas fluctuaciones serían mucho mayores que las observadas en niños con desarrollo normativo, a la vez que contrastan fuertemente con la estabilidad en el funcionamiento que se observa en los niños con TEA (Contreras, n.d.) (Ver criterios diagnósticos en Tabla 3). Este diagnóstico ha sido estudiado posteriormente, estableciéndose que estos niños presentarían mayor prevalencia de psicopatología materna que los

Tabla 3: Criterios diagnósticos para Trastorno Múltiple Complejo del Desarrollo (en Contreras, n.d.)

<p>1. La regulación del estado afectivo o ansiedad está alterada más allá de lo que se ve en niños de edad mental comparable, manifestada por dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Ansiedad generalizada, intensa, tensión difusa o irritabilidad. b. Temores inusuales y fobias que son peculiares en contenido o intensidad. c. Episodios de pánico recurrente, terror o desborde de ansiedad. d. Episodios de desorganización conductual o regresión que duran de minutos a días, con la emergencia de conductas marcadamente inmaduras, primitivas y auto agresivas. e. Variabilidad emocional significativa y amplia con o sin precipitantes ambientales. f. Alta frecuencia de reacciones idiosincrásicas de ansiedad tales como períodos
<p>2. Alteraciones consistentes de la conducta social y la sensibilidad (comparado con niños de igual edad mental), manifestadas por una de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Desinterés social, aislamiento, evitación, o repliegue frente a una competencia evidente (a veces) en la interacción social, particularmente con adultos. Más a menudo los apegos pueden parecer amistosos o cooperativos, pero muy superficiales, basados primariamente en recibir necesidades materiales. b. Incapacidad para iniciar o mantener relaciones con pares. c. Apegos alterados, mostrando alto grado de ambivalencia hacia los adultos, particularmente padres/cuidadores, manifestados por adherencia, sobre control, conductas demandantes, y/o conductas agresivas, oposicionistas. Son comunes los afectos divididos, con cambios de amor a odio hacia padres, maestros o terapeutas. d. Profundas limitaciones en la capacidad de empatía o lectura o comprensión de los afectos de los otros de forma ajustada.
<p>3. Alteraciones del procesamiento cognitivo (trastornos del pensamiento) manifestados por uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Problemas en el pensamiento que están fuera de las proporciones de la edad mental, como irracionalidad, intrusiones súbitas en procesos de pensamiento normales, pensamiento mágico, neologismos o palabras sin sentido repetidas una y otra vez, pensamiento delirante, ideas bizarras, ilógicas vociferadas. b. Confusión entre vida real y fantasía. c. Perplejidad y fácil confusión (problemas para comprender los procesos sociales que están ocurriendo y mantener sus pensamientos ordenados). d. Delirios, como fantasías de omnipotencia personal, preocupaciones paranoides, sobre involucramiento con figuras de fantasía, fantasías grandiosas de poderes especiales, o ideación referencial.
<p>4. Ausencia de diagnóstico de autismo.</p>
<p>5. Duración de los síntomas más de 6 meses.</p>

niños control, sugiriendo mayor vulnerabilidad genética para psicopatología severa (Towbin, 1993). Respecto a su curso longitudinal, no se ha establecido que este grupo presente un riesgo mayor de patología psicótica, siendo considerado con mayor frecuencia dentro de los trastornos generalizados del neurodesarrollo - espectro autista, aunque no han sido incluidos oficialmente en los manuales diagnósticos modernos (Contreras, n.d.).

Al revisar estos conceptos a la luz de los hallazgos recientes en las trayectorias de los niños con riesgo de psicopatología severa, hace sentido reconsiderar estas entidades, caracterizadas por una presentación clínica fluctuante y polimorfismo sintomático de severidad intermedia, como potenciales candidatos para el desarrollo de una nueva categoría diagnóstica para individuos con riesgo genético, para investigar el eventual riesgo de progresión a cuadros psiquiátricos mayores en estos niños y elaborar estrategias de seguimiento y/o intervención temprana.

Limitaciones y proyecciones futuras

Nuestro trabajo ofrece una síntesis práctica que permite conocer el desarrollo histórico del concepto de etapificación clínica, así como revisar e incorporar el valor de los modelos dimensionales y transdiagnósticos a la práctica clínica habitual. Su principal limitación radica en su carácter de revisión no sistemática, pero creemos que por la amplitud de lo estudiado esta primera revisión puede dar pie a revisar el tema posteriormente.

Si bien el modelo de etapificación parece ser útil para la investigación y la aplicación clínica, es necesaria mayor investigación para refinar su validez y replicabilidad. En primera instancia, se ha criticado que no existe claridad respecto a los criterios de transición entre las distintas etapas, especialmente entre las etapas premórbidas 1a y 1b, por lo que son ne-

cesarios más estudios longitudinales para determinar la proporción y frecuencia con la que los participantes cambian de estado, así como los factores predictores que determinan esta transición (Addington, 2019). También se hace necesario evaluar el impacto de otros factores y su influencia en las trayectorias de enfermedad, como el uso precoz de sustancias y el contexto social en el que se inserta el individuo, entre otras. Otra potencial riesgo que se ha reportado es el de tratar con intervenciones potencialmente riesgosas (como psicofármacos) estados premórbidos en que no está claramente establecido el beneficio real de una intervención temprana de este tipo, en términos de prevenir la transición a psicopatología mayor, y el riesgo de estigmatización que implica el categorizar a un grupo de adolescentes con síntomas subumbrales como “pre mórbidos”. También es necesario ampliar en la investigación de otros potenciales indicadores de transición, a nivel genético-molecular, neuropsicológico y psicosocial (Iorfino, 2019).

Una posible ventaja de utilizar un modelo de etapificación como el propuesto es la posibilidad de estimular la consulta y el acceso a salud mental en grupos con sintomatología subumbral (Addington, 2019), y diseñar modelos de intervención específicos según el nivel en que se encuentre el individuo, enfocándose en estrategias de prevención primaria y secundaria basada en evidencia (Iorfino, 2019).

Cabe mencionar que el efecto preventivo de las intervenciones psicológicas en psicosis está probado (Fusar-Poli et al., 2021), sin embargo no hay evidencia de que un tipo sea mejor que otro (Fusar-Poli et al., 2021). En cuanto a bipolaridad, el trabajo preventivo (pese a ser escaso), no muestra signos de prevenir que aparezca el trastorno bipolar (Fusar-Poli et al., 2021). Respecto al trabajo preventivo en la depresión y ansiedad los estudios hechos en adultos prueban que la terapia cognitivo conductual reduce su incidencia, pero que esto desaparece en países con crisis humanitarias o ingresos bajos.

Existen ya propuestas de intervención iniciales para psiquiatría preventiva (Fusar-Poli et al., 2021).

Conclusiones

Los modelos categoriales de diagnóstico en psiquiatría no dan cuenta de la complejidad de la patología mental y el desarrollo, especialmente en salud mental infantojuvenil, y no entregan información respecto a las trayectorias individuales de los individuos que desarrollan trastornos psiquiátricos mayores, dificultando la implementación de estrategias de prevención en grupos de riesgo. En respuesta a este problema se han desarrollado distintos modelos transdiagnósticos que buscan integrar el conocimiento científico respecto al desarrollo de las enfermedades mentales, pero su aplicación clínica y validez empírica son discutibles. En este sentido, los modelos de staging o etapificación vigentes, particularmente el modelo CHARMS, podría ofrecer importantes ventajas clínicas al conceptualizar los estados subsindrómicos como un síndrome clínico propiamente tal, que requiere atención clínica, ya que se asocian a sufrimiento subjetivo y riesgo de transición a trastornos psiquiátricos serios como psicosis, trastorno depresivo, trastorno bipolar o trastorno límite de la personalidad. Creemos que este enfoque puede facilitar la investigación y el diseño de estrategias de intervención basadas en evidencia para cada estadio clínico. Para esto es necesario realizar más estudios longitudinales, enfocándose en las variables clínicas y biológicas que predicen la transición entre estados.

En los modelos de etapificación actuales se ha prestado mayor atención a los estados mentales de riesgo que a los estados premórbidos. En esta revisión, hemos concluido que las personas con riesgo genético presentan con mayor frecuencia síntomas neuropsiquiátricos durante la infancia, y que algunos de ellos

(síntomas psicóticos, alteración de ritmos circadianos) pueden predecir con mayor certeza la transición a estadios clínicos, y que esta transición es frecuentemente heterotípica, en vez de homotípica.

Una de las características que han dificultado la identificación de los estados llamados “pre mórbidos” es su presentación clínica fluctuante y heterogénea, con frecuentes remisiones y recurrencias sintomáticas durante la infancia. Esta característica no ha sido incluida en los grandes sistemas diagnósticos de la actualidad, pero sí en modelos como las Disarmonías Psicóticas y los Trastornos Complejos Múltiples del Desarrollo, que creemos pueden servir de base para la caracterización de estados preclínicos en individuos con riesgo genético.

Pese a sus limitaciones, creemos que la transición hacia un modelo de etapificación permite una mayor integración de la evidencia científica en el área del desarrollo de la enfermedad mental, así como la adopción de una mirada prospectiva que permita anticiparse a la enfermedad mental ya establecida. ■

Referencias

- Addington, J., Liu, L., Goldstein, B., Wang, J., Kennedy, S., Bray, S., ... MacQueen, G. (2019). Clinical staging for youth at-risk for serious mental illness. *Early Intervention in Psychiatry*. doi:10.1111/eip.12786.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
- Baethge, C., Goldbeck-Wood, S., & Mertens, S. (2019). SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research Integrity and Peer Review*, 4(1), 5. doi:10.1186/s41073-019-0064-8.

- Bogdan, R., Baranger, D., & Agrawal, A. (2018). Polygenic Risk Scores in Clinical Psychology: Bridging Genomic Risk to Individual Differences. *Annual Review of Clinical Psychology, 14*(1), 119–157. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050817-084847>.
- Bozzatello, P., Bellino, S., Bosia, M., & Rocca, P. (2019). Early Detection and Outcome in Borderline Personality Disorder. *Frontiers in Psychiatry, 10*, 710. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00710>.
- Burton, B., Hjorthøj, C., Jepsen, J., Thorup, A., Nordentoft, M., & Plessen, K. (2015). Research Review: Do motor deficits during development represent an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines, 57*(4), 446–56. doi:10.1111/jcpp.12479.
- Cannon, T. D., Yu, C., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Jeffries, C. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., Woods, S. W., & Kattan, M. W. (2016). An Individualized Risk Calculator for Research in Prodromal Psychosis. *American Journal of Psychiatry, 173*(10), 980–988. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070890>.
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2018). All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. *American Journal of Psychiatry, 175*(9), 831–844. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121383>.
- Caspi, A., Roberts, B. W., & Shiner, R. L. (2005). Personality Development: Stability and Change. *Annual Review of Psychology, 1*(1), 453–484. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141913>.
- Cohen DJ, Rhea P, Volkmar F (1986): Issues in the classification of pervasive and other developmental disorders: toward DSM IV. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 25*,2:213-220.
- Contreras, M. Trastorno del Desarrollo Múltiple y Complejo. Comparación con la Disarmonía Psicótica. Retrieved 22 December 2019, from <https://psicoadolescencia.com.ar/docs/1/final15.pdf>
- Erlenmeyer-Kimling, Rock, D., Roberts, S., Jernal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., ... Gottesman, I. (2000). Attention, Memory, and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychoses: The New York High-Risk Project. *American Journal of Psychiatry, 157*(9), 1416–1422. doi:10.1176/appi.ajp.157.9.1416.
- Fava, G., & Kellner, R. (1993). Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 87*(4), 225-230. doi: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03362.x
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., ... Yung, A. (2013). The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry, 70*(1), 107–120. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>.
- Fusar-Poli, P., Correll, C. U., Arango, C., Berk, M., Patel, V., & Ioannidis, J. P. (2021). Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry, 20*(2), 200–221. <https://doi.org/10.1002/wps.20869>.
- Fusar-Poli, P., Solmi, M., Brondino, N., Davies, C., Chae, C., Politi, P., Borgwardt, S., Lawrie, S. M., Parnas, J., & McGuire, P. (2019).

- Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry*, 18(2), 192–207. <https://doi.org/10.1002/wps.20631>.
- Guloksuz, & van Os. (2018). The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychological Medicine*, 48(2), 229–244. doi:10.1017/S0033291717001775.
- Hartmann, J. A., Nelson, B., Spooner, R., Amminger, G. P., Chanen, A., Davey, C. G., ... McGorry, P. D. (2019). Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): Methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early Intervention in Psychiatry*, 13(3), 379–386. doi:10.1111/eip.12483.
- Iorfino, F., Scott, E. M., Carpenter, J. S., Cross, S. P., Hermens, D. F., Killedar, M., ... Hickie, I. B. (2019). Clinical Stage Transitions in Persons Aged 12 to 25 Years Presenting to Early Intervention Mental Health Services With Anxiety, Mood, and Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry*, 76(11). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2360>.
- Kendler, K., & Myers, J. (2014). The boundaries of the internalizing and externalizing genetic spectra in men and women. *Psychological Medicine*, 44(3), 647–655. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000585>.
- Kendler, K., Zachar, P., & Craver, C. (2011). What kinds of things are psychiatric disorders? *Psychological Medicine*, 41(6), 1143–1150. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001844>.
- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., Bagby, M. R., ... Zimmerman, M. (2017). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(4), 454. <https://doi.org/10.1037/abn0000258>.
- Loftus, J., Etain, B., & Scott, J. (2016). What can we learn from offspring studies in bipolar disorder? *BJPsych Advances*, 22(3), 176–185. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.114.013086>.
- McGorry, P. D., Hartmann, J. A., Spooner, R., & Nelson, B. (2018). Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(2), 133–142. <https://doi.org/10.1002/wps.20514>.
- McGorry, P.D. (2002). The recognition and optimal management of early psychosis: an evidence-based reform. *World Psychiatry*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1489880/>
- Mises, R., Quemada, N., Botbol, M., Bursztejn, C., Durand, B., & Garrabé, J. et al. 21 (2001). CFT-MEA: Nouvelle édition de la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent. Retrieved 22 December 2019, from http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/biblio_bd/cftmea/
- Misès, Roger (2000). Les dysharmonies psychotiques: une approche nosographique. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 48 (6):396-401.
- Niemi, L., Suvisaari, J., Haukka, J., & Lönnqvist, J. (2005). Childhood predictors of future psychiatric morbidity in offspring of mothers with psychotic disorder. *British Journal of Psychiatry*, 186(2), 108–114. doi:10.1192/bjp.186.2.1
- Niemi, L., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., & Lönnqvist, J. (2003). Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophrenia Research*, 60(2-3), 239–258. doi:10.1016/s0920-9964(02)00234-7.

- Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, Byrne EM, Blackwood DH, Boomsma DI, Cichon S, Heath AC, Holsboer F, Lucae S, Madden PA, Martin NG, McCufn P, Muglia P, Noethen MM, Penninx BP, Pergadia ML, Potash JB, Rietschel M, Lin D, Muller-Myhsok B, Shi J, Steinberg S, Grabe HJ, Lichtenstein P, Magnusson P, Perlis RH, Preisig M, Smoller JW, Stefansson K, Uher R, Kutalik Z, Tansey KE, Teumer A, Viktorin A, Barnes MR, Bettecken T, Binder EB, Breuer R, Castro VM, Churchill SE, Coryell WH, Craddock N, Craig IW, Czamara D, De Geus EJ, Degenhardt F, Farmer AE, Fava M, Frank J, Gainer VS, Gallagher PJ, Gordon SD, Goryachev S, Gross M, Guipponi M, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hoefels S, Hoogendijk W, Hottenga JJ, Iosifescu DV, Ising M, Jones I, Jones L, Jung-Ying T, Knowles JA, Kohane IS, Kohli MA, Korszun A, Landen M, Lawson WB, Lewis G, Macintyre D, Maier W, Mattheisen M, McGrath PJ, McIntosh A, McLean A, Middeldorp CM, Middleton L, Montgomery GM, Murphy SN, Nauck M, Nolen WA, Nyholt DR, O'Donovan M, Oskarsson H, Pedersen N, Scheftner WA, Schulz A, Schulze TG, Shyn SI, Sigurdsson E, Slager SL, Smit JH, Stefansson H, Steffens M, Thorgeirsson T, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Volzke H, Weillburg JB, Willemsen G, Zitman FG, Neale B, Daly M, Levinson DF, Sullivan PF (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry* 18, 497–511.
- Scott, J., & Henry, C. (2017). Clinical staging models: From general medicine to mental disorders. *BJPsych Advances*, 23(5), 292–299. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.116.016436>.
- Scott, J., Leboyer, M., Hickie, I., Berk, M., Kapczynski, F., Frank, E., ... McGorry, P. (2013). Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *British Journal of Psychiatry*, 202(4), 243–245. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.110858>
- Shah, J. L. (2019). Bringing Clinical Staging to Youth Mental Health. *JAMA Psychiatry*, 76(11). <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2003>
- Silva, H. (2019). La integración entre la psicopatología del desarrollo y la psicopatología del adulto. In C. Almonte & M. Montt, *Psicopatología infantil y de la adolescencia* (3rd ed., pp. 29–34). Santiago, Chile: Editorial Mediterraneo.
- Towbin KE, Dykens E, Pearson GS, Cohen D. (1993) Conceptualizing “Borderline Syndrome of Childhood” and “Childhood Schizophrenia” as a Developmental Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32, 4:775-782.
- Uher, R., & Zwickler, A. (2017). Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry*, 16(2), 121–129. doi:10.1002/wps.20436
- Wichers, M. (2014). The dynamic nature of depression: a new micro-level perspective of mental disorder that meets current challenges. *Psychological Medicine*, 44(7), 1349–1360. doi:10.1017/S003329171300.
- Wigman, J., van Os, J., Thiery, E., Derom, C., Collip, D., Jacobs, N., & Wichers, M. (2013). Psychiatric Diagnosis Revisited: Towards a System of Staging and Profiling Combining Nomothetic and Idiographic Parameters of Momentary Mental States. *PLoS ONE*, 8(3), e59559. doi:10.1371/journal.pone.0059559.
- Yung, AR, Phillips, LJ, Yuen, HP, & research, M.-P. (2004). Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia research*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09209964030019201>.