



**Universitat
Pompeu Fabra**
Barcelona

TESI DOCTORAL UPF / 2022

**ANÁLISIS DE CONTENIDOS Y RESULTADOS
DIAGNÓSTICOS EN LA EVALUACIÓN
DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR**

Ana Vilar Garcés

DIRECTOR DE LA TESI

Dr. Carlos García Forero

DEPARTAMENT DE CIÈNCIES EXPERIMENTALS
I DE LASALUT

*A todas las personas,
en cualquier lugar del mundo,
que alguna vez se han planteado
iniciar un programa de doctorado.*

*El esfuerzo continuo, incansable y persistente ganará.
James Whitcomb Riley*

AGRADECIMIENTOS

Gracias, Carlos. Por aceptarme como doctoranda (hace ya muchos, muchos años) y no desistir en tu empeño a pesar de obstáculos varios (algunos con nombres y apellidos como Martí y Laura). Gracias por todo el apoyo y confianza. Gracias por tu humanidad, tu infinita paciencia, tu sentido del humor, por enseñarme TANTO, por motivarme y ayudarme a pensar. Ha sido un placer compartir este camino de tu mano. Has hecho fácil lo difícil. Gracias.

Gracias, Silvia, Samantha y Néstor, sin vuestra colaboración no hubiera podido lograrlo.

Gràcies, Eric. Gràcies per decidir compartir la vida amb mi. Gràcies pel teu amor, el teu suport incondicional, per confiar en mi. Per animar-me a seguir i no rendir-me. Sense tu això no hauria estat possible. Gràcies per ser tal com ets. No podria haver triat un millor company de vida. T'estimo.

Gràcies, Martí i Laura, per la vostra generositat, per cedir el vostre temps perquè “la mama faci tesi”. Gràcies pel vostre amor, per la vostra alegria contagiosa. Per tots i cadascun dels moments compartits plegats que han fet aquest camí molt més suportable.

Gràcies a la meva família, d'origen i política, per proporcionar-me sempre tot allò que he necessitat i facilitar-me trobar espais per poder treballar.

Gràcies, Iago, per impulsar-me sempre a provar-me en nous reptes, a ser millor.

Gràcies, Luismi i Victor, per confiar en mi i fer-ho possible.

Gràcies als meus companys/es d'infantil del PSMAR, per fer equip.

A tots/es vosaltres, MOLTES GRÀCIES.

RESUMEN

Introducción: El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad común que limita severamente el funcionamiento psicosocial y disminuye la calidad de vida. Clínicamente, el diagnóstico pasa por la entrevista clínica realizada por un especialista en salud mental.

Métodos: En esta tesis realizamos un análisis de marcos teóricos, de contenidos de evaluación con cuestionarios y de comparación diagnóstica con procedimientos de entrevista estructurada. **Resultados:** Los resultados mostraron diferencias sustanciales en los diagnósticos tanto en la exploración de síntomas mediante cuestionarios como en la prevalencia de síntomas y diagnósticos en población general cuando se usan entrevistas estructuradas.

Conclusiones: El método utilizado para evaluar la depresión es una consideración importante en el establecimiento de un diagnóstico. Una visión centrada en el análisis de síntomas completos puede contribuir a refinar nuestra comprensión sobre el TDM. El uso y valoración de la prevalencia y cambios en el cumplimiento de síntomas podría ser el primer paso.

ABSTRACT

Introduction: Major Depressive Disorder (MDD) is a common illness that severely limits psychosocial functioning and decreases quality of life. Clinical diagnosis involves clinical interview conducted by mental health specialists. **Methods:** In this thesis we conduct an analysis of theoretical frameworks, questionnaire contents and diagnoses using structured interviews.

Results: The results showed substantial differences in diagnoses both in symptom assessment with questionnaires and in the prevalence of symptoms and diagnoses in the general population when using structured interviews. **Conclusions:** The method used to assess depression is an important consideration for establishing a diagnosis. A focus on full symptom analyses can help refine our understanding of MDD. The use and assessment of prevalence and changes in symptom adherence could be the first step.

PRÓLOGO

Esta tesis consiste en una recopilación de publicaciones científicas con la doctoranda como primera autora, coautorizadas y supervisadas por el Dr. Carlos García Forero, según los procedimientos del programa de Doctorado en Biomedicina del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universitat Pompeu Fabra (Barcelona, España).

La presente tesis está compuesta por un artículo de revisión y dos artículos originales. Dos de los artículos se encuentran actualmente publicados y, el tercero, ha sido enviado a la revista. Las tres publicaciones componen la parte principal de la tesis.

El primer artículo “*Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC)*” publicado en la *Revista de Psiquiatría y Salud mental*, realiza una revisión narrativa de la literatura existente sobre el marco *Research Domain Criteria* como una alternativa para la investigación traslacional en psiquiatría.

El segundo artículo “*Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self-report questionnaires*”, publicado en la *European Child & Adolescent Psychiatry*, realiza una revisión cuantitativa de contenidos de los principales instrumentos de evaluación de la depresión en población infantojuvenil.

El tercer artículo “*Prevalence of depression symptoms in the general population with fully structured interview with skips vs unconditional sequential assessment: implications for clinical and psychiatric epidemiology studies*” forma parte del proyecto BIOVAL-D (Exp: PI16/00165) (ver Miranda-Mendizabal et al. (2022)). Se trata de un estudio secundario que compara las prevalencias del EDM y de los síntomas individuales de depresión utilizando o no el diagnóstico algorítmico.

El informe de esta tesis está organizado en siete apartados. El primero corresponde a la introducción, que proporciona una visión general del conocimiento disponible sobre el Trastorno Depresivo Mayor, los métodos para establecer un diagnóstico en diferentes entornos y algunos de los obstáculos que pueden estar limitando el avance en este campo. El objetivo de este apartado es evaluar la literatura previa para contextualizar la necesidad de la presente tesis doctoral y establecer los antecedentes del trabajo presentado en los siguientes apartados. La justificación del estudio, los objetivos y las hipótesis planteadas en este proyecto se presentan en el segundo y tercer apartado.

En el cuarto apartado se realiza un resumen de la metodología utilizada en cada uno de los artículos.

El quinto apartado incluye los tres artículos que conforman el cuerpo principal de la tesis doctoral. A esto le sigue el apartado seis, que resume y discute los resultados de

la tesis junto a las limitaciones de la misma. También proporciona una discusión de las implicaciones y futuras líneas de investigación.

Finalmente, en el séptimo apartado se describen las conclusiones generales de la tesis.

Este trabajo ha recibido financiación del Fondo de Investigación Sanitaria, el Instituto de Salud Carlos III-FEDER (PI16 / 00165) y DIUE Generalitat de Catalunya (2017 SGR 452).



i

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	16
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL TDM	18
1.1.1. Prevalencia	18
1.1.2. Curso y pronóstico.....	18
1.1.3. Morbilidad.....	19
1.2. DIAGNÓSTICO DEL TDM	20
1.2.1. Diagnóstico a través de una entrevista	21
1.2.2. Diagnóstico en epidemiología psiquiátrica	22
1.2.3. Diagnóstico en la práctica clínica	24
1.2.4. Diagnóstico sin entrevista.....	25
1.2.5. Objetivos de la evaluación mediante diferentes metodologías	26
1.3. TDM EN DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA	27
1.3.1. Heterogeneidad en el TDM según la edad de inicio	27
1.3.2. Diagnóstico en distintas etapas de la vida	29
1.4. MANEJO DEL TDM.....	31
1.5. DESAFÍOS EN LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA CATEGÓRICOS	32
1.5.1. El marco Criterios de Investigación por Dominios.....	33
1.6. INVESTIGACIÓN CENTRADA EN SÍNTOMAS ESPECÍFICOS VERSUS EL TDM COMO SÍNDROME.....	34
1.7. RELEVANCIA DE LOS SÍNTOMAS DESDE EL PARADIGMA CATEGÓRICO Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	36
2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	40
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	44
3.1. OBJETIVOS	45
3.2. HIPÓTESIS.....	45
4. MÉTODOS	48
5. PUBLICACIONES	52

5.1. ARTÍCULO 1. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN PSIQUIATRÍA: EL MARCO RESEARCH DOMAIN CRITERIA (RDOC)”	53
5.2. ARTÍCULO 2. CONTENT AGREEMENT OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A REVIEW OF EIGHTEEN SELF-REPORT QUESTIONNAIRES	63
5.3 ARTÍCULO 3. PREVALENCE OF DEPRESSION SYMPTOMS IN THE GENERAL POPULATION WITH FULLY STRUCTURED INTERVIEW WITH SKIPS VS UNCONDITIONAL SEQUENTIAL ASSESSMENT: IMPLICATIONS FOR CLINICAL AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY STUDIES	79
6. DISCUSIÓN	106
6.1. DISCUSIÓN GENERAL DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS ENCONTRADOS	110
6.2. UN EJEMPLO DE POSIBLES IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	110
6.2.1. Paciente A.....	117
6.2.1.1. Síntomas DSM positivos	
6.2.1.2. Evaluación a través de escalas de autoinforme	
6.2.1.3. Evaluación a través de CIDI estándar	
6.2.1.4. Evaluación clínica por especialista en salud mental	
6.2.2. Paciente B	120
6.2.2.1. Síntomas DSM positivos	
6.2.2.2. Evaluación a través de escalas de autoinforme	
6.2.2.3. Evaluación a través de CIDI estándar	
6.2.2.4. Evaluación clínica por especialista en salud mental	
6.2.3. Conclusiones sobre los resultados de evaluación de los pacientes.....	122
6.3. IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS DE LA TESIS DOCTORAL	122
6.4. FORTALEZAS Y LIMITACIONES	124
7. CONCLUSIONES.....	126
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130
ANEXO 1. MATERIAL SUPLEMENTARIO ARTÍCULO 3.....	152



1

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad común que limita severamente el funcionamiento psicosocial y disminuye la calidad de vida (Malhi & Mann, 2018). Durante décadas se ha acumulado evidencia de que la depresión es una de las principales causas de sufrimiento evitable en el mundo (Herrman et al., 2022).

En 2008, la Organización Mundial de la Salud clasificó el TDM como la tercera causa de carga de enfermedad en todo el mundo y estimó que la enfermedad ocuparía el primer lugar en 2030 (World Health Organization (WHO), 2008).

Aunque normalmente se clasifica como un trastorno binario la depresión es una condición heterogénea con una gran diversidad de presentaciones clínicas, niveles de gravedad y cursos longitudinales que se extiende más allá de los límites impuestos por las clasificaciones diagnósticas actuales y que comúnmente se superpone con otras condiciones.

Tal variabilidad ha llevado a diversos autores a plantearse si la depresión es un trastorno con matices de gravedad y múltiples presentaciones, o si es un nombre común para una mezcla heterogénea de problemas vagamente relacionados (Stringaris, 2017).

Esta diversidad se complica aún más por el hecho de que muchas de las principales características de la depresión también forman parte de la respuesta humana normal frente a la adversidad. En este sentido, no toda tristeza ni desilusión del ser humano constituye una depresión ni precisa ser tratada. Es importante distinguir los cambios patológicos de la depresión de las variaciones normales del ánimo, que vienen dados por la persistencia de la clínica, su gravedad, la presencia de otros síntomas y el grado de deterioro en la actividad diaria normal y social que lo acompaña.

De forma similar, a pesar de que la depresión es un fenómeno universal, existe una considerable variabilidad en los tipos y prevalencia de síntomas y signos depresivos entre culturas y contextos.

La depresión es el resultado de una combinación de factores que pueden predisponer y precipitar la aparición de un episodio, única para cada persona. Así, diferentes estresores pueden actuar como disparadores para el inicio de un episodio, interactuando con factores genéticos, ambientales, sociales y factores de resiliencia.

La mayoría de las personas con depresión se recuperan de un episodio si obtienen el apoyo y tratamiento adecuados, aunque una proporción de los afectados tienen recurrencias o curso persistente. Es frecuente la comorbilidad con otros problemas de salud física y mental.

La detección y diagnóstico temprano es un primer paso crucial para la recuperación, así como para reducir el sufrimiento, discapacidad y la muerte por suicidio asociadas al TDM.

No obstante, en la práctica clínica, la detección, diagnóstico y manejo de estos trastornos a menudo plantea desafíos debido tanto a la heterogeneidad en su presentación (manifestaciones diferentes según la etapa del desarrollo), como al curso y pronóstico impredecibles y a la respuesta variable al tratamiento.

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL TDM

1.1.1. Prevalencia

La prevalencia a 12 meses del TDM varía considerablemente entre países, pero en general se estima entorno un 6% (Kessler & Bromet, 2013). No obstante, estudios recientes muestran un aumento de la prevalencia del TDM durante la pandemia por COVID-19 (Santomauro et al., 2021). El riesgo de un Episodio Depresivo Mayor (EDM) a lo largo de la vida es tres veces mayor (15-18%) (Bromet et al., 2011) lo que significa que el TDM es un trastorno común, con casi una de cada cinco personas que acabaran experimentando un episodio en algún momento de su vida.

Los trastornos depresivos son trastornos frecuentes en niños y adolescentes (Merikangas, Nakamura, & Kessler, 2009). Se estima que la prevalencia del trastorno es de alrededor del 2,8% en niños menores de 13 años (Jane Costello, Erkanli, & Angold, 2006). Esta cifra aumenta con la edad desde el 8 % en el grupo de 13 a 14 años hasta un máximo del 15 % en el de 17 a 18 años (Merikangas et al., 2010). Hasta un 30% de los adolescentes presentan síntomas clínicamente relevantes por debajo del umbral de diagnóstico clínico (N. Ryan, 2005).

El período más probable para el inicio del primer EDM se extiende desde la mitad de la adolescencia a mediados de los 40, pero casi el 40% experimenta su primer EDM antes de los 20 (Moffitt et al., 2010; Nihalani N, Simionescu M, 2016) y hasta el 20% de los jóvenes declaran un episodio a los 18 años (Thapar, Collishaw, Pine, & Thapar, 2012a). A lo largo de la vida, la depresión es casi el doble de prevalente en mujeres que en hombres y, en ambos géneros, se produce un pico de prevalencia en la segunda y tercera década de la vida; con un pico posterior, más modesto, en la quinta y sexta décadas (Hirschfeld, 2012; Kessler & Bromet, 2013; Moffitt et al., 2010; World Health Organization (WHO), 2017).

1.1.2. Curso y pronóstico

El inicio de la depresión suele ser gradual, pero puede ser abrupto a veces, y el curso a lo largo de la vida varía considerablemente. Para la mayoría de los pacientes, el curso suele ser episódico, logrando sentirse bien entre episodios depresivos. Sin embargo, la

enfermedad es inherentemente impredecible y, por tanto, la duración de los episodios, el número de episodios y el patrón en que ocurren son variables (Malhi & Mann, 2018).

Con tratamiento, los episodios duran alrededor de 3 a 6 meses, y la mayoría de los pacientes se recuperan en los primeros 12 meses (M. B. Keller et al., 1992). A más largo plazo (de 2 a 6 años), la proporción de personas que se recuperan es mucho menor, cayendo a aproximadamente el 60 % a los 2 años, 40% a los 4 años y 30% a los 6 años, con la ansiedad comórbida desempeñando un papel clave en la recuperación (Verduijn, Verhoeven, et al., 2017).

La probabilidad de la recurrencia es alta, el riesgo aumenta con cada episodio, y, en general, casi el 80% de los pacientes experimentan al menos un episodio más en su vida (Penninx et al., 2011; Spijker et al., 2002). Además, aunque más de la mitad de los afectados por un importante episodio depresivo se recuperan dentro de los siguientes 6 meses, y casi tres cuartas partes en un año, una proporción sustancial (hasta el 27%) de los pacientes no se recuperan y pasan a desarrollar una enfermedad depresiva crónica, dependiendo de las características de base de los pacientes y el entorno en el que se encuentran (Angst, Gamma, Rössler, Ajdacic, & Klein, 2009; Boschloo et al., 2014).

La depresión de inicio en la adolescencia tiende a ser una condición particularmente maligna y recalcitrante, lo que aumenta la probabilidad de recurrencia y cronicidad en la edad adulta (Cook, Peterson, & Sheldon, 2009), con un 40 % de los pacientes experimentando un segundo episodio dos años después del primero (KOVACS, 1996) y un 54 % durante los siguientes tres años (McCAULEY et al., 1993). Aquellas depresiones con inicio durante la adolescencia persisten en la edad adulta y muestran cursos clínicos más severos que los TDM de inicio tardío (Dunn & Goodyer, 2006). Así, se ha asociado con un aumento en el riesgo de recurrencia, en la morbilidad psiquiátrica (por ejemplo, abuso de sustancias, trastornos de la personalidad) y psicosocial (por ejemplo, bajo rendimiento académico y laboral) y en intentos de suicidio (Birmaher, Arbelaez, & Brent, 2002b).

1.1.3 Morbilidad

Las comorbilidades psiquiátricas son comunes en el TDM y pueden afectar al curso clínico (García-Toro et al., 2013), al tratamiento (Riper et al., 2014) al riesgo de suicidio y causar una carga económica importante (McIntyre et al., 2012).

Las comorbilidades más prevalentes son con los trastornos de ansiedad (Merikangas et al., 2003), los trastornos por uso de sustancias (Gao et al., 2013) y otros trastornos depresivos.

Los EDM de inicio temprano también se asocian con una morbilidad sustancial, incluido un mayor riesgo de trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con sustancias y trastorno bipolar (Copeland, Shanahan, Costello, & Angold, 2009; Fergusson, Horwood, Ridder, & Beautrais, 2005; Kim-Cohen et al., 2003).

La depresión aumenta el riesgo de suicidio (Thapar et al., 2012a). En más de la mitad de las víctimas adolescentes de suicidio, un trastorno depresivo clínico parece estar presente en el momento de la muerte (Hawton & van Heeringen, 2009). La depresión es la fuente más importante de discapacidad entre las personas de 10 a 24 años, lo que corresponde al 8% de sus años de vida ajustados por discapacidad (Gore et al., 2011). En pacientes jóvenes, el TDM puede afectar al desarrollo de sus habilidades emocionales, cognitivas y sociales e interferir considerablemente en las relaciones familiares (Birmaher, Arbelaez, & Brent, 2002a; Lewinsohn, Rohde, Seeley, Klein, & Gotlib, 2003). La depresión pediátrica aumenta el riesgo de un funcionamiento social y académico deficiente, de embarazo precoz, de enfermedad física y de abuso de sustancias (Fergusson & Woodward, 2002; Keenan-Miller, Hammen, & Brennan, 2007; Weissman et al., 1999).

1.2 DIAGNÓSTICO DEL TDM

Los principales sistemas de clasificación diagnóstica de enfermedad mental: el Manual Estadístico para el Diagnóstico de los Trastornos mentales (DSM) (DSM; American Psychiatric Association, 2013) y la Clasificación Internacional de la Enfermedades (CIE) (ICD; World Health Organización 2011) se basan en la identificación de un número clave de síntomas.

En el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013a) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (World Health Organización, 2011), los criterios diagnósticos para el TDM requieren, respectivamente: a) cumplir con al menos uno de los dos (DSM-5) o dos de los tres (CIE-10) síntomas nucleares, a saber: estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer y fatiga (este último según CIE-10). Estos síntomas deben estar presentes la mayor parte del día, casi todos los días durante el mismo período de 2 semanas (Puura et al., 1997). Además, cinco de nueve (en el DSM-5) o cuatro de ocho (en la CIE-10) de los criterios tienen que ser detectados obligatoriamente para un diagnóstico positivo (a saber: aumento o disminución de peso o apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos excesivos de culpa o inutilidad, disminución de la concentración o indecisión y pensamientos suicidas).

A destacar, todos los criterios excepto el primero incluyen sub síntomas (por ejemplo, disminución del interés o placer, sentimientos de inutilidad o culpa inapropiada, etc.). Y tres de ellos incluyen sub síntomas opuestos (insomnio versus hipersomnia; aumento versus pérdida de peso/apetito; retraso versus agitación psicomotora). Esto lleva a 1497 perfiles de síntomas únicos que puntúan para el mismo diagnóstico (Østergaard, Jensen, & Bech, 2011), incluidos perfiles que no tienen un solo síntoma en común (Eiko I. Fried & Nesse, 2015a). No sorprende que la variabilidad de los síntomas entre las personas

diagnosticadas con un TDM esté tan bien establecida (Eiko I. Fried & Nesse, 2015a; Olbert, Gala, & Tupler, 2014; Zimmerman, Ellison, Young, Chelminski, & Dalrymple, 2015).

El DSM-5 incluye la irritabilidad en lugar del estado de ánimo deprimido como uno de los criterios centrales en niños y adolescentes. Sin embargo, ni el DSM-5 ni la CIE-10 hacen una distinción sustancial entre la depresión del adulto y la del niño.

El DSM-5 exige también como criterio indispensable para el diagnóstico un cambio sustancial en la funcionalidad del individuo.

La gravedad del TDM en el DSM se clasifica como leve, moderada o grave según el número de síntomas, el nivel de malestar causado por la intensidad de los síntomas, y el grado de deterioro en la funcionalidad.

Los únicos síntomas a los que se les da cierta primacía son los denominados como nucleares mientras que el resto tienen el mismo peso y se consideran representaciones iguales de gravedad. En la práctica esta ausencia de priorización significa que presentaciones clínicas muy diferentes se pueden clasificar como trastornos depresivos de gravedad aparentemente equivalentes, aunque el significado clínico de las diferentes presentaciones puede variar notablemente.

Cuando están presentes algunos síntomas depresivos pero no son suficientes en número o severidad para ser considerados como un trastorno depresivo se denomina depresión subumbral.

Hay que destacar que ninguno de los síntomas es patognomónico de la depresión y aparecen en otros trastornos psiquiátricos y enfermedades médicas. Por tanto, la definición de depresión como trastorno se basa en los síntomas formando un síndrome y causando un deterioro funcional.

Ambas taxonomías, DSM e CIE, son ampliamente utilizadas para diagnosticar el TDM tanto en entornos hospitalarios como ambulatorios y comunitarios, pero para la investigación, el DSM es el sistema de clasificación predominante.

En la actualidad, una evaluación diagnóstica psiquiátrica integral basada en el diagnóstico categórico es la herramienta individual más útil disponible para diagnosticar los trastornos depresivos.

1.2.1 Diagnóstico a través de una entrevista

La investigación sobre el TDM está sujeta a una gran variación en los métodos en que se recopila y procesa la información, si bien todos los métodos para diagnosticar el TDM implican en su mayoría la realización de una entrevista.

La entrevista es un proceso dialógico entre dos personas: un entrevistado y un entrevistador. Persigue el objetivo de obtener información del entrevistado, y tiene una estructura que puede reducirse en algunos casos a expresiones mínimas, pero que nunca está del todo ausente. Se trata de una conversación guiada, puesto que es el entrevistador el que

establece el tema y controla que el desarrollo de la entrevista responda a los fines establecidos. Se pueden dar distintos grados de direccionalidad y estructuración que definirán el tipo de entrevista: no estructurada o libre (con preguntas abiertas, sin guion ni orden), estructurada (hay un guion y orden preciso de preguntas cerradas donde el entrevistador actúa simplemente como un administrador de la entrevista) y semi estructuradas (hay una lista preestablecida de preguntas, pero se puede dar cobertura a temas específicos adicionales que llamen la atención al entrevistador y se usa el juicio clínico para decidir si los síntomas están presentes o no).

La ventaja de las entrevistas estructuradas o semi estructuradas es que contienen preguntas estandarizadas, evaluadas para determinar su validez, utilidad y confiabilidad en la información proporcionada y que garantizan que cada paciente es entrevistado de la misma manera. Por tanto, proporcionan información más consistente. Las entrevistas estructuradas se han diseñado con el objetivo de aumentar la fiabilidad pero pueden reducir la validez (Lee N. Robins et al., 1988).

La entrevista puede ser realizada por un clínico especialista en salud mental realizada en el ámbito clínico el cual se basará en su capacitación y experiencia para valorar la presencia y significación de los síntomas, o bien por un entrevistador lego en el ámbito de la epidemiología psiquiátrica (personas en formación, en el sentido de que son personas con una cualificación general, aunque no especialistas y carecen de experiencia clínica). En este último caso, está indicado el uso de entrevistas completamente estructuradas, guionizadas, donde el juicio clínico no tiene cabida.

1.2.2 Diagnóstico en epidemiología psiquiátrica

Uno de los objetivos de la epidemiología psiquiátrica es vincular los resultados de la investigación epidemiológica con los resultados de la investigación realizada en población clínica. Con esta finalidad, se desarrollaron entrevistas diseñadas para generar información similar a la obtenida en una entrevista psiquiátrica. Se trata de entrevistas altamente estructuradas donde se exploran los criterios clínicos y se generan diagnósticos psiquiátricos por medios computarizados. Hecho que permite su administración por entrevistadores legos a grandes grupos de población.

Un ejemplo de este tipo de entrevistas en población adulta es la Entrevista CIDI (Composite International Diagnostic Interview) o Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (Lee N. Robins et al., 1988), entrevista estructurada más utilizada para la investigación de la depresión (Levis et al., 2018, 2019; Y. Wu et al., 2020). La Entrevista CIDI es una entrevista totalmente estructurada que proporciona diagnósticos DSM-IV y CIE-10. El tiempo de administración es de 75 minutos aproximadamente. El entrevistador lee las preguntas y sus alternativas de respuesta en relación con los síntomas psicopatológicos de las diferentes secciones diagnósticas incluidas en la CIDI.

En el caso de población infantojuvenil un ejemplo de este tipo de entrevista sería la DISC Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC) (Elizabeth J. Costello, Edelbrock, & Costello, 1985). La DISC es una entrevista altamente estructurada diseñada para realizar diagnósticos precisos de acuerdo con los criterios DSM-IV y CIE-10. Puede ser administrada por entrevistadores legos, sin experiencia clínica pero entrenados en su uso. Dispone de dos formas, una para padres (DISC-P) y otra para niños (DISC-C). La entrevista con el niño/a puede aplicarse en una sola sesión de una hora de duración; la forma para padres dura entre hora y hora y media. Da cuenta también del inicio, duración y severidad del trastorno.

La credibilidad de los datos obtenidos de estudios epidemiológicos realizados con este tipo de entrevistas ha sido cuestionada debido a la discrepancia con diagnósticos psiquiátricos y anomalías en los datos, como una disminución en la prevalencia de los trastornos a lo largo de la vida (Eaton, Neufeld, Chen, & Cai, 2000; Parker, 1987; D. A. Regier et al., 1998).

Uno de los puntos débiles de este sistema es la confianza en los juicios y puntos de vista del entrevistado en lugar del juicio clínico de un especialista en salud mental.

Frances (1998) señala algunas de las limitaciones inherentes a la definición de casos clínicos en estudios epidemiológicos: 1. Dificultades para definir un caso clínico debido a que la definición de trastorno mental en sistemas categoriales tipo DSM no proporcionan un límite claro entre psicopatología clínicamente significativa y síntomas sin significancia clínica asociados a la “vida normal”; 2. Dificultad para operativizar y evaluar de manera fiable conceptos como clínicamente significativo, que apelan al juicio clínico, donde se trata de evaluar no solo la presencia de síntomas, sino si son lo suficientemente graves para constituir un trastorno mental; 3. Ausencia de experiencia clínica en los entrevistadores para juzgar la significación clínica del síntoma y/o trastorno.

Todo ello, puede contribuir a capturar un rango más amplio de sintomatología trivial o menos severa que las que detectaría un especialista en salud mental lo que implicaría un sesgo en las tasas de incidencias/prevalencias recogidas por este tipo de instrumento.

Así, a pesar de utilizar entrevistas altamente estructuradas que exploran criterios diagnósticos DSM/CIE no queda claro si los trastornos identificados en población general son equivalentes a aquellos identificados por los mismos criterios en poblaciones clínicas (D. A. Regier et al., 1998). Podría ser que simplemente se trataran de casos más leves de los mismos trastornos observados en poblaciones clínicas, pero también podrían representar respuestas adaptativas apropiadas en cuanto respuestas transitorias reactivas a estresores que no representen trastornos psicopatológicos verdaderos (D. A. Regier et al., 1998).

Metaanálisis previos (Levis et al., 2018, 2019; Y. Wu et al., 2021, 2020) han constatado que las probabilidades de diagnosticar un TDM con CIDI en comparación con entrevistas semiestructuradas (como por ejemplo la SCID), aumentaban menos a medida

que aumentaban los niveles de severidad de los síntomas depresivos. Lo que implica que es más probable que CIDI identifique a las personas con síntomas depresivos leves o subumbrales pero menos probable que identifique a las personas con síntomas más graves.

Dados todos estos problemas no es sorprendente que los estudios epidemiológicos, los cuales utilizan métodos, evaluaciones, criterios diagnósticos y entrevistadores diferentes concluyan tasas de prevalencia distintas.

1.2.3 Diagnóstico en la práctica clínica

En la práctica clínica no solo se trata de identificar el diagnóstico más probable sino también de elaborar una adecuada formulación del caso que permita comprender los factores biopsicosociales y cognitivo conductuales que influyeron en el origen y el mantenimiento del problema, así como el diseño de programas de tratamiento eficaces, a la vez que se establecen las bases para una relación terapéutica.

En este contexto, el diagnóstico se puede establecer tanto a través de la realización de una entrevista clínica no estructurada (método más habitual) como a través de la utilización de entrevistas estructuradas o semi estructuradas.

Con la entrevista clínica no estructurada se trata de explorar los síntomas específicos de la depresión, poniendo especial hincapié en la severidad de estos y la interferencia en el funcionamiento diario. Los síntomas además se interpretan en el contexto socio familiar del paciente.

La idea es identificar síntomas compatibles con el TDM y diferenciarlo de una tristeza temporal o una respuesta adaptativa. Del mismo modo, es importante el diagnóstico diferencial respecto otros trastornos, así como la exploración de posibles trastornos comórbidos.

A menudo, puede resultar complejo hacer un diagnóstico de TDM por la heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas.

La eficacia de este tipo de entrevista depende de las habilidades de entrevista y comunicacionales del clínico y de su capacidad para interpretar las respuestas de los entrevistados y se ve influenciada por el modelo teórico del clínico en cuestión. Además de exigir un acuerdo compartido sobre lo que significa el término depresión y como debe abordarse el proceso diagnóstico.

El gold estándar para las entrevistas clínicas semi estructuradas en la práctica clínica es la Entrevista clínica estructurada para DSM, también conocida como SCID (First MB, Williams JBW, Karg RS, 2016). Se trata de una entrevista semiestructurada administrada por un psicólogo u otro profesional de la salud mental que está familiarizado con los criterios de diagnóstico de los trastornos de salud mental. Tiene como objetivo realizar el diagnóstico de la mayoría de los trastornos clínicos (Eje I) y de los trastornos de personalidad (Eje II) del DSM-IV. Su desarrollo persiguió aportar un instrumento eficiente y sencillo, para que las ventajas de la entrevista estructurada pudieran aplicarse en el

ámbito clínico. En la realidad clínica, el uso de este tipo de instrumentos se reserva a casos concretos (debido a la inversión de tiempo que consumen) como aquellos que plantean dudas diagnósticas o que participan en un estudio de investigación.

En el caso de población infantojuvenil la entrevista estructurada más ampliamente utilizada sería la Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) (Kaufman et al., 1997). Se trata de una entrevista diagnóstica estructurada para niños y adolescentes de 6 a 18 años basada en criterios DSM-IV, que evalúa tanto la psicopatología actual como la pasada, proporciona una amplia cobertura diagnóstica, y contiene criterios de omisión en las preguntas de detección, que, en caso de ser negativas, permiten saltarse las restantes sondas diagnósticas para acortar el tiempo de administración (Ambrosini, 2000).

1.2.4 Diagnóstico sin entrevista

La mejor opción para establecer un diagnóstico pasa por la entrevista clínica, si bien su elevado coste económico, en tiempo y en cualificación exigida hace que se busquen vías alternativas que ofrezcan garantías a la hora de poder detectar los trastornos depresivos. Así, el diagnóstico clínico basado en los criterios anteriores es inviable fuera de los servicios de atención de salud mental. Los sanitarios, maestros de escuela, consejeros educativos o profesionales de bienestar, suelen ser los primeros en detectar problemas. Sin embargo, no pueden realizar un diagnóstico categórico formal. Como alternativa se suelen emplear cuestionarios de autoinforme para evaluar el constructo clínico (Vegni et al., 2019).

A diferencia de los criterios del DSM/CIE, que implican una estructura jerárquica con dos síntomas nucleares de los cuales al menos uno debe estar presente para un diagnóstico, en los cuestionarios de autoinforme no se hace esta distinción (Eiko I. Fried, 2015).

Los cuestionarios a menudo se seleccionan arbitrariamente y se utilizan para evaluar la depresión bajo el supuesto de que todos miden el mismo constructo (Philip Snaith, 1993).

Las puntuaciones se usan para clasificar a los individuos (con diferentes síntomas) en una categoría indiferenciada como sanos o deprimidos y la suma de puntuaciones, y no el perfil presentado, se usa como criterio de gravedad. En consecuencia, 15 puntos en el Inventario de Depresión de Beck (BDI) indican una depresión más grave que la que puntúa 10 puntos. Esto es problemático porque se sabe que los síntomas difieren entre sí en su impacto sobre el deterioro en el funcionamiento (Eiko I. Fried & Nesse, 2014).

La suposición tácita, y no comprobada, que subyace a los autoinformes es que todas las escalas de depresión son medidas intercambiables de la gravedad de la depresión (Eiko I. Fried, 2017). Si esta suposición no se cumple, los resultados de los estudios de depresión dependen de la escala particular utilizada, lo que plantea un desafío significativo

para la replicabilidad y generalización de la depresión en la investigación y la práctica clínica (Santor, Gregus, & Welch, 2006; Philip Snaith, 1993).

Literatura previa sobre autoinformes dirigidos a población adulta (Santor et al., 2006; Philip Snaith, 1993) ha llegado a la conclusión de que la depresión se conceptualiza y se operativiza de manera diferente según los distintos instrumentos. Y que la heterogeneidad sustancial y la baja superposición en los contenidos implicaba una definición diferente del síndrome depresivo en todas las escalas (Eiko I. Fried, 2017).

En consecuencia, la selección de una escala específica determina los resultados de una evaluación o estudio en particular. La variedad de medidas hace que sea imposible generalizar las conclusiones de los estudios que utilizan diferentes escalas, lo que dificulta los análisis de los resultados del tratamiento. Para los clínicos, el resultado implica que los pacientes evaluados con diferentes escalas no son directamente comparables en cuanto al diagnóstico o cuadro clínico.

1.2.5 Objetivos de la evaluación mediante diferentes metodologías

Como hemos visto, el objetivo central de una evaluación clínica es llegar a una formulación de caso que guíe la toma de decisiones sobre el manejo y oriente al tratamiento (Leckman & Taylor, 2015). Así, se trata de un procedimiento exhaustivo, lento, dirigido a la búsqueda de un trastorno y a la obtención de información biopsicosocial importante que pueda guiar el tratamiento. Sin embargo, es un tipo de evaluación limitada a aquellos casos donde existe una sospecha clara de problemática de salud mental dado que para poder acceder a los servicios de salud mental debes ser referido a través de una derivación desde atención primaria, desde las escuelas o bien desde los servicios de urgencias hospitalarias, donde ya se ha realizado una primera valoración y cribaje de la sintomatología presentada. El método más habitualmente utilizado en la evaluación clínica es la entrevista no estructurada, reservando el uso de entrevistas semi o estructuradas para aquellos casos concretos que plantean dudas diagnósticas o bien que participan en estudios de investigación.

Por otro lado, las herramientas de evaluación formales (como las entrevistas estructuradas usadas en estudios epidemiológicos) en general no brindan información que es crucial para desarrollar un plan de tratamiento exitoso, incluyendo información sobre el desarrollo y mantenimiento del problema (por ejemplo, etiología, inicio, factores precipitantes y de mantenimiento), anamnesis del desarrollo, historia familiar o factores contextuales (por ejemplo, la percepción del sujeto de funcionamiento familiar) (Frick, Barry, & Kamphaus, 2010; Mash & Hunsley, 2005; Pelham, Fabiano, & Massetti, 2005). Este tipo de evaluaciones se centra exclusivamente en obtener información para realizar un diagnóstico y sacrifica mucha información para llegar a datos lo más fiables posibles de diagnósticos con un bajo coste económico y de tiempo. De hecho, en el caso concreto

de las evaluaciones formales no van dirigidas habitualmente a un trastorno concreto, sino a muchos de ellos.

Y, finalmente, los cuestionarios de autoinforme, económicos y fáciles de utilizar. Sacrifican de nuevo información crucial para desarrollar un plan de tratamiento exitoso en *pro* de obtener información para realizar un diagnóstico. Pueden ir dirigidos o bien a población con una leve sospecha como forma de cribado o bien a población con un diagnóstico claro como medida de severidad o como medida de evaluación del resultado del tratamiento.

1.3 TDM EN DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA

1.3.1 Heterogeneidad en el TDM según la edad de inicio

Como se ha señalado, los criterios diagnósticos del TDM son idénticos en adultos y niños/adolescentes con la única excepción en el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013b) que permite el ánimo irritable en lugar de deprimido como síntoma nuclear en niños/adolescentes. Al utilizar los mismos criterios diagnósticos en adultos y niños/adolescentes estamos asumiendo que la presentación del trastorno es independiente de la edad.

Sin embargo, la evidencia sugiere la existencia de diferencias tanto etiológicas, como en presentación clínica, respuesta al tratamiento y correlatos neurobiológicos entre la depresión adulta y en niños/adolescentes. Probablemente debidas a las diferencias de desarrollo en biología y psicofisiología, y al lenguaje y experiencia limitados, lo que implica que es probable que expresen el malestar de manera diferente (Asselmann, Wittchen, Lieb, & Beesdo-Baum, 2018; Thapar, Collishaw, Pine, & Thapar, 2012b).

Así, por un lado, los estudios sugieren que existe una heterogeneidad genética de la depresión según la edad de inicio. De tal manera que una edad de inicio más temprana se asocia más fuertemente con los alelos que confieren riesgo de trastorno bipolar y esquizofrenia en comparación con apariciones más tardías (Power et al., 2017; Verduijn, Milaneschi, et al., 2017). La evidencia con gemelos sugiere también diferencias genéticas entre la depresión pediátrica y la adulta (Lau & Eley, 2010; Frances Rice, 2010; Frances Rice, Harold, & Thapar, 2002).

Al mismo tiempo, las descripciones clínicas del TDM en niños y adolescentes sugieren posibles diferencias en la presentación del trastorno en comparación con la de los adultos.

En concreto, los niños son más propensos que los adultos a exhibir labilidad emocional o irritabilidad y mostrar manifestaciones indirectas o conductuales de alteración anímica, como conductas disruptivas, arrebatos de mal genio, retraimiento social o disminución de la tolerancia a la frustración (Birmaher et al., 2002a, 2004; Rutter, Kim-Cohen, & Maughan, 2006). De la misma manera, los síntomas vegetativos como cambios en el apetito, aumento o pérdida de peso, insomnio y pérdida de energía son más comunes en

adolescentes deprimidos que en adultos (Goodyer & Cooper, 1993; Nardi, Francesconi, Catena-Dell'Osso, & Bellantuono, 2013; F. Rice et al., 2019; ROBERTS, LEWINSOHN, & SEELEY, 1995). Los síntomas somáticos relacionados con molestias físicas sin causa orgánica como dolor musculoesquelético o dolores de cabeza son también muy comunes en niños y adolescentes clínicamente deprimidos (McCAULEY, CARLSON, & CALDERON, 1991; Nardi, Francesconi, Catena-Dell'osso, & Bellantuono, 2013; N. D. Ryan et al., 1987).

Por el contrario, se ha constatado que síntomas como la pérdida de interés, la anhedonia y las dificultades de concentración (F. Rice et al., 2019) o la hipersomnía (KOVACS, 1996) son más comunes en adultos que en adolescentes deprimidos.

Del mismo modo, en comparación con los adultos es menos probable que los niños y adolescentes se quejen explícitamente de sentirse deprimidos y es poco probable que muestren síntomas melancólicos incluyendo estado de ánimo deprimido con empeoramiento por la mañana, despertar temprano, retraso psicomotor marcado, pérdida de peso significativa o culpa excesiva (Cook et al., 2009)

Otra diferencia importante que se observa en la práctica clínica va en relación con la retirada y el aislamiento social. Así mientras que en adultos con TDM es habitual observar un aislamiento marcado, los adolescentes, a pesar de que se alejen de los adultos, pueden seguir relacionándose con sus amigos cercanos.

En cuanto a la respuesta al tratamiento la evidencia de la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de la depresión en adolescentes es más escasa que en la depresión en adultos. En concreto, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos muestran tamaños de efecto más pequeños en el tratamiento de la depresión en adolescentes en comparación con adultos (Cipriani et al., 2016; P. Hazell, O'connell, Heathcote, Robertson, & Henry, 1995; Philip Hazell & Mirzaie, 2013; Jane Garland, Kutcher, Virani, & Elbe, 2016; Locher et al., 2017; Thapar et al., 2012a). Esto puede deberse en parte a una mayor respuesta al placebo en la depresión en adolescentes (Janiaud et al., 2017). Del mismo modo, el tamaño de efecto de la Terapia Cognitivo Conductual es también menor para los adolescentes que para los adultos (Weisz et al., 2017).

Y, finalmente en cuanto correlatos neurobiológicos, los niños y adolescentes deprimidos (a diferencia de los adultos deprimidos) rara vez presentan hipercortisolemia (Kaufman, Martin, King, & Charney, 2001), cambios en los niveles de cortisol o corticotropina tras la administración de hormona liberadora de corticotropina (Birmaher et al., 1996) o alteraciones en la inmunidad como disminución de los leucocitos (Bartlett, Schleifer, Demetrikopoulos, & Keller, 1995; BIRMAHER et al., 1994; Shain et al., 1991; Targum, Clarkson, Magac-Harris, Marshall, & Skwerer, 1990).

1.3.2 Diagnóstico en distintas etapas de la vida

Las primeras etapas del desarrollo humano deberían constituir una área de interés prioritario para la salud mental por varios motivos. Por un lado, la salud mental durante la infancia es fundamental para el desarrollo biopsicosocial del niño/a y ello va a condicionar de forma clave la salud y la enfermedad en la vida adulta. Por otro, muchos problemas de salud mental, especialmente los más graves, dan comienzo en la niñez y la adolescencia por lo que una atención temprana puede influir poderosamente en el bienestar inmediato y futuro de la persona.

De esta manera, se hace esencial una evaluación diagnóstica minuciosa puesto que una intervención exitosa se basa en una formulación diagnóstica precisa. No obstante, a pesar de que existen tratamientos disponibles, los estudios han reportado que solo entre un cuarto y un tercio de los adolescentes con depresión recibe tratamiento (Burns et al., 2017; Leaf et al., 1996).

Asimismo, los datos epidemiológicos muestran que la mayoría de los diagnósticos psiquiátricos en la infancia tienen una alta comorbilidad y una estabilidad temporal limitada (Copeland et al., 2013; E. Jane Costello & Maughan, 2015; O'Connor, Reulbach, Gavin, & McNicholas, 2018). Esto significa que durante el tiempo que esté vinculado un usuario/a a un Centro de Salud Mental InfantoJuvenil (CSMIJ), el diagnóstico primario puede o bien evolucionar a un diagnóstico diferente o bien complementarse con otro diagnóstico comórbido.

El razonamiento clínico en salud mental puede ser muy desafiante. Uno de los motivos es la naturaleza altamente subjetiva y ambigua de la información con la que se trabaja, comparado con otras ramas de la medicina que a menudo tratan con datos clínicos objetivos. Y a su vez, la evaluación diagnóstica en el campo de la salud mental infantojuvenil presenta algunas diferencias respecto la evaluación en adultos, convirtiendo la evaluación diagnóstica de esta población en un importante desafío. Los niños y adolescentes no son adultos pequeños, no psicológicamente hablando, y, debido a esto, la eficacia de su evaluación psiquiátrica depende en gran medida de que ésta se adapte a su etapa del ciclo vital.

Las diferencias principales entre la evaluación en adultos y en infantojuvenil se resumen a continuación:

1. En población adulta, es el propio adulto el que solicita la evaluación, mientras que en salud mental infantojuvenil suelen ser las familias, las escuelas o los proveedores de atención primaria los que la soliciten. Incluso cuando es el propio niño o adolescente el demandante de esta atención, depende de los adultos para poder recibirla.
2. En niños y adolescentes la demanda (reconocimiento de una necesidad subjetiva y deseo de pedir ayuda) puede ser planteada bien por el mismo niño/a o adolescente, o bien (más comúnmente) por una tercera persona adulta que se relacionan

con el niño/a (a saber, padres, tutores legales, médicos, juez o escuela). La demanda habla de la motivación y los intereses subjetivos del paciente a implicarse en la solución de su malestar. Por tanto, será muy importante clarificar la lectura que hace el niño acerca del motivo de la evaluación y su motivación para asegurarnos su cooperación durante todo el proceso. Puede pasar que la demanda sea planteada por una tercera persona ajena al núcleo familiar, hecho que dificulta la clarificación de la demanda debido a que el sujeto/familia en ocasiones no tiene muy clara la misma, por lo que es de vital importancia transformar estos planteamientos vagos en términos precisos.

3. La evaluación debe ajustarse por edad. Esto implica: por un lado, un amplio conocimiento sobre psicología del desarrollo, puesto que se trata de un ser en desarrollo que está en permanente cambio y necesitamos saber lo que es normal de lo que difiere de la normalidad por cada etapa del ciclo vital (por ejemplo la ansiedad de separación es muy habitual en ciertos períodos de la infancia mientras que no lo es en otros). Y, por otro lado, la necesidad de conocer la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del mismo trastorno en función de la edad (por ejemplo, mientras que la depresión en adultos se caracteriza por sentimientos de tristeza y desesperación, la depresión en niños puede manifestarse en forma de irritabilidad y alteraciones de conducta).
4. En infantojuvenil es necesario el uso de varias fuentes de información (propio evaluado, familia, escuelas, proveedores de atención primaria...) y distintos métodos para recabar dicha información (observación, entrevista, autoregistro, autoinformes...) que permitan evaluar de manera más precisa los componentes emocionales, cognitivos, conductuales, de desarrollo y sociales del evaluado para concluir en un diagnóstico más informado y preciso. De hecho, incluso algunos diagnósticos como por ejemplo el Trastorno por Déficit con Hiperactividad (TDAH) exigen la presencia de dificultades en más de un contexto donde el niño se relaciona para poder realizar el diagnóstico.

En este punto cabe destacar que en muchas ocasiones la información proporcionada por diversas fuentes puede no concordar (por ejemplo, por percepciones distintas del mismo problema).

5. Otro aspecto a tener en cuenta es que, a pesar de que los niños puedan informar sobre sus síntomas, es posible que les cueste informar del inicio y duración de los mismos.
6. En el caso concreto de los adolescentes la presión por encajar y actuar como si todo estuviera bien, así como la preocupación por el estigma social asociado a un diagnóstico de salud mental y los deseos de vivirse de manera independiente (y no depender de otros adultos), puede hacerles reacios a hablar sobre sus síntomas psicológicos y conducir a una tendencia a infrareportar síntomas.

7. Finalmente, la evaluación en infantojuvenil exige al evaluador adaptarse y ajustar la interacción, el lenguaje y los métodos de evaluación a los retos propios de cada edad. Por ejemplo, en niños muy pequeños, estará más basada en la observación y el juego mientras que en adolescentes será más similar a la de adultos, basada en una conversación recíproca.

A pesar de que existen numerosos instrumentos de evaluación validados para obtener información confiable y válida de adultos sobre las dificultades clínicas de un niño/a, existe un debate en torno a los mejores métodos para obtener información directamente del niño (ver Frick, Barry, & Kamphaus, 2010; Holmbeck, Li, Schurman, Friedman, & Coakley, 2002; Mash & Hunsley, 2005). Concretamente sobre si los niños brindan información clínica confiable o válida durante evaluaciones formales con entrevistas semi o estructuradas (Macleod et al., 2017). Este hecho, sumado a las limitaciones asociadas a las evaluaciones formales para obtener información vital sobre el propio punto de vista del sujeto y obtener información contextual más amplia, convierte a las entrevistas no estructuradas en el método preferido para recopilar esta información, ya sea en exclusiva o en combinación con una evaluación más formal. Esto es así debido a que con este tipo de entrevista se puede preguntar al niño por diferentes aspectos, incluyendo experiencias traumáticas, descripción de pensamientos y sentimientos (por ejemplo, ideas suicidas, miedos...) e información sobre la propia percepción del niño de sus propias dificultades (King, 1997) lo que va a permitir, como se ha expuesto con anterioridad, no solo guiar la toma de decisiones clínicas sino también asegurar un mejor establecimiento del vínculo terapéutico.

1.4 MANEJO DEL TDM

Ante un EDM, el objetivo inicial es la remisión completa de los síntomas depresivos que generalmente se logra a través de terapia psicológica, farmacoterapia o una combinación de ambas.

Para los casos de TDM leves el tratamiento psicológico por sí solo puede ser suficiente y se debe ofrecer como primera opción una psicoterapia basada en la evidencia, como la Terapia Cognitivo Conductual. Esta terapia también se puede utilizar para tratar la depresión de gravedad moderada, pero en la mayoría de los casos es probable que se necesite medicación y es preferible una combinación de farmacoterapia y tratamiento psicológico. En casos de TDM severo se debe considerar la medicación como tratamiento de primera línea en combinación con tratamiento psicológico de alta intensidad (National Institute for Health and Care Excellence, 2009; Gartlehner et al., 2017; Gelenberg et al., 2010).

Sin embargo, hasta el momento los estudios clínicos han demostrado que los pacientes con depresión no tienen un resultado terapéutico satisfactorio. Aunque los trastornos afectivos se encuentran entre los de mejor pronóstico, el 20% de los casos incidentes se cronican y el 40% de los casos graves no responden al tratamiento (Posternak et al., 2006). Además, se ha señalado que la cronicidad y el mal pronóstico están asociados al sobre tratamiento farmacológico (van Weel-Baumgarten, van den Bosch, Hekster, van den Hoogen, & Zitman, 2000).

Del mismo modo, aunque se han logrado progresos sustanciales en el tratamiento del TDM en adolescentes, incluso los mejores tratamientos logran tasas de respuesta del 50 al 70%, con un efecto de tratamiento sorprendentemente modesto, dejando mucho margen para la mejora (Weisz, McCarty, & Valeri, 2006). Muchos niños y adolescentes con TDM no son detectados incluso cuando han accedido al sistema de salud, e incluso cuando han sido detectados muchos de estos chicos no reciben el tratamiento pertinente (Kataoka, Zhang, & Wells, 2002; P. Wu et al., 2001).

1.5 DESAFÍOS EN LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA CATEGÓRICOS

Las dificultades en el manejo de los trastornos depresivos no están desconectadas de los sistemas de clasificación diagnóstica actuales. Un diagnóstico deficiente conduce a un seguimiento deficiente del curso de la enfermedad y a un tratamiento menos adecuado (Judd et al., 2000).

Se ha argumentado que, particularmente en la depresión, las categorías diagnósticas son demasiado amplias y no operativas para guiar el tratamiento (Judd et al., 2000; Van Weel-Baumgarten, Van Den Bosch, Hekster, Van Den Hoogen, & Zitman, 2000).

Como se ha mencionado más arriba, en la actualidad los sistemas de clasificación diagnóstica de enfermedad mental más extendidos son el Manual Estadístico para el Diagnóstico de los Trastornos mentales (DSM) (American Psychiatric Association, 2013a) y la Clasificación Internacional de la Enfermedades (CIE) (World Health Organization, 2011). Pese al éxito de estos sistemas en la homogeneización de criterios, el grado en el que los diagnósticos son clínicamente útiles para el pronóstico y la orientación del tratamiento es una discusión recurrente en el ámbito de la salud mental (Faust & Miner, 1986; Kirk & Kutchins, 1992; Widiger & Clark, 2000).

Tres son las críticas principales hacia estos sistemas clasificatorios: a) La alta comorbilidad entre entidades diagnósticas (Angélique O. J. Cramer, Waldorp, van der Maas, & Borsboom, 2010; Vaidyanathan, Patrick, & Iacono, 2011); b) La importante heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de pacientes con el mismo diagnóstico (Lilienfeld, 2014; Sanislow et al., 2010); y c) La escasa capacidad predictiva de la respuesta al tratamiento (K S Kendler, 1990).

En el trasfondo de estas críticas, se encuentra la naturaleza casi exclusivamente descriptiva de estos sistemas clasificatorios (McHugh & Slavney, 1998) en los que las entidades diagnósticas se agrupan por un consenso experto en la similitud de sus manifestaciones sintomáticas.

La metodología de estos sistemas parte de la definición de patologías que agrupan síntomas característicos como una estrategia del diagnóstico al síntoma, sin explicitar los mecanismos de disfunción que expliquen los síntomas. Así, no proporcionan dianas específicas de tratamiento, bien farmacológico o psicoterapéutico (Hyman, 2012), lo que a menudo convierte el tratamiento en un proceso de ensayo-error (McMahon, 2014).

La evidencia mediante una aproximación psicométrica que evalúa patrones de síntomas completos sugiere que la depresión se puede conceptualizar como una construcción dimensional (Hankin, Fraley, Lahey, & Waldman, 2005; Judd, Schettler, & Akiskal, 2002; Kenneth S. Kendler & Gardner, 1998; Slade, 2007). La investigación en depresiones subclínicas respalda este punto de vista.

1.5.1. El Marco Criterios de Investigación por Dominios

Recogiendo estas críticas y basándose en la investigación acumulada desde la neurociencia y la evidencia clínica (Cuthbert & Insel, 2013), el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH) incluyó en su Plan Estratégico el objetivo 1.4 de “Desarrollar, con fines de investigación, nuevas formas de clasificación de los trastornos mentales en base a las dimensiones de la conducta observable y medidas neurobiológicas” (Insel et al., 2010). Este objetivo general se materializa en los objetivos específicos siguientes:

1. Identificar los componentes conductuales fundamentales que pueden abarcan múltiples trastornos (por ejemplo la función ejecutiva, la regulación del afecto y la percepción) y que son más susceptibles a los enfoques de la neurociencia.
2. Desarrollar medidas fiables y válidas de estos componentes fundamentales de los trastornos mentales para su uso en estudios básicos y en entornos más clínicos.
3. Determinar la gama de variación, de normal a anormal, entre los componentes fundamentales para mejorar la comprensión de lo que es típico frente a lo patológico.
4. Integrar los componentes genéticos, neurológicos, conductuales, ambientales y experimentales fundamentales que componen estos trastornos mentales.

El método se operativiza en el programa Research Domain Criteria (Criterios de Investigación por Dominios-RDoC). RDoC propone un enfoque de medicina de precisión destinado a mejorar la comprensión y tratamiento de la enfermedad mental (Cuthbert & Insel, 2013). La propuesta específica de RDoC es que la investigación de la psicopatología se oriente hacia el estudio de sistemas (Dominios en la terminología de

RDoC). A saber: valencia negativa, valencia positiva, cognitivos, procesamiento social y activación y regulación) mediante distintas fuentes de evidencia (genes, moléculas, células, circuitos del Sistema Nervioso Central, fisiología, comportamientos y autoinformes) (Morris & Cuthbert, 2012; Weinberger & Goldberg, 2014).

1.6 INVESTIGACIÓN CENTRADA EN SÍNTOMAS ESPECÍFICOS VERSUS EL TDM COMO SÍNDROME

En epidemiología psiquiátrica, la identificación de casos es importante para generar estimaciones válidas y comparables de trastornos en una población (Dang, Dong, & Mezuk, 2020). El significado de estas estimaciones y nuestra comprensión sobre la prevalencia y la carga de dichos trastornos dependerá de la validez y confiabilidad de las herramientas de identificación de casos (Eaton, Hall, Macdonald, & Mckibben, 2007).

A pesar de las décadas de investigación, quedan preguntas muy básicas sin resolver: Los estudios genéticos no han podido identificar loci confiables asociados con el diagnóstico de depresión (Lewis et al., 2010; Shi et al., 2011; Sullivan et al., 2013; Wray et al., 2012) o la respuesta al tratamiento (Tansey et al., 2012), los antidepresivos no funcionan por encima del placebo para la mayoría de los pacientes (Khan, Khan, & Brown, 2002; Kirsch et al., 2008; Pigott, Leventhal, Alter, & Boren, 2010) y los ensayos de campo del DSM -5 (American Psychiatric Association, 2013a) han documentado una validez “cuestionable” para el diagnóstico de depresión (Darrel A. Regier et al., 2013).

El paradigma categórico ha dominado la epidemiología psiquiátrica, siempre con un enfoque en los trastornos. Por lo tanto, no es posible conocer la verdadera frecuencia poblacional de todos los síntomas, ya que su exploración por medio de métodos consensuados como la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI) (L N Robins et al., 1988) está condicionada a la presencia de síntomas específicos.

Como hemos visto, CIDI es una entrevista psiquiátrica completamente estructurada, diseñada para ser administrada por entrevistadores legos y que evalúa los trastornos clínicos de acuerdo con las definiciones del DSM y la CIE. En el caso del episodio depresivo mayor (EDM) usa algoritmos de entrada a la categoría en función de los síntomas nucleares, a saber tristeza/estado de ánimo deprimido y anhedonia/falta de interés. Si la persona no puntúa en los síntomas nucleares deja de preguntar el resto de los síntomas. Del mismo modo, una vez alcanzado el mínimo de síntomas requeridos para un diagnóstico de EDM (5) deja de preguntar por el resto de los síntomas de la categoría.

El hecho de que CIDI se puntúe utilizando algoritmos sujetos a calibración, puede dar lugar a errores en todos los niveles de síntomas, lo que daría lugar a que más personas fueran clasificadas en niveles de gravedad más bajos y menos en los niveles más altos. De este modo, si un sujeto responde de manera negativa al cribado, el entrevistador

salta las preguntas restantes que exploran el resto de sintomatología vinculada al diagnóstico de EDM.

Metaanálisis previos (Levis et al., 2018, 2019; Y. Wu et al., 2021, 2020) han constatado que las probabilidades de diagnosticar TDM con CIDI aumentaban menos, en comparación con las entrevistas semiestructuradas (como por ejemplo la Structured clinical interview for the DSM-IV axis I disorders-SCID (First, M. B., & Gibbon, 2004)), a medida que aumentaban los niveles de severidad de los síntomas depresivos. Lo que implica que es más probable que CIDI identifique a las personas con síntomas depresivos leves o subumbrales pero menos probable que identifique a las personas con síntomas más graves.

Estudios previos han señalado que la presencia de menos de cinco síntomas del DSM suele ser clínicamente significativo, con niveles de deterioro funcional, presencia de comorbilidades psíquicas y físicas y un mayor riesgo de futuros episodios depresivos similares al TDM (Pincus, Davis, & Mcqueen, 1999; Solomon, Haaga, & Arnow, 2001).

Este tipo de métodos se basan en la cantidad de síntomas informados y, las puntuaciones se usan para clasificar a los individuos (con diferentes síntomas) en una categoría indiferenciada como sanos o deprimidos. Desde este modelo, todos los síntomas se consideran representaciones idénticas de severidad y el foco principal se centra en el número de síntomas, no en su naturaleza (Eiko I. Fried & Nesse, 2014). Muy diferente a lo que ocurre en la práctica clínica donde son los síntomas específicos los que van a permitir guiar la toma de decisiones y orientar mejor el tratamiento.

Al utilizar este tipo de métodos diagnósticos, los resultados asumen la validez de los sistemas categóricos y hacen imposible el análisis de los patrones de síntomas completos.

Este método y los resultados de la investigación basados en él son válidos únicamente si la depresión es una condición única y todos los síntomas son indicadores intercambiables e igualmente buenos de la presencia de la depresión (Eiko I. Fried & Nesse, 2015b).

Algunos autores han sugerido que existen beneficios sustanciales al analizar los síntomas depresivos individualmente (Borsboom & Cramer, 2013; Angélique O. J. Cramer et al., 2010; Hasler, Drevets, Manji, & Charney, 2004; Lux & Kendler, 2010).

Además, hay evidencia, que sugiere la necesidad de analizar los síntomas individualmente, puesto que los síntomas difieren entre sí en sus asociaciones con variables demográficas y rasgos de personalidad (Lux & Kendler, 2010), factores de riesgo (E. I. Fried, Nesse, Zivin, Guille, & Sen, 2014), eventos estresantes de la vida (A. O.J. Cramer, Borsboom, Aggen, & Kendler, 2012; M. C. Keller, Neale, & Kendler, 2007; M. C. Keller & Nesse, 2005, 2006), polimorfismos genéticos (Jang, Livesley, Taylor, Stein, & Moon, 2004; Kenneth S. Kendler, Aggen, & Neale, 2013; Myung et al., 2012) y con el deterioro del funcionamiento psicosocial (Eiko I. Fried & Nesse, 2014).

1.7 RELEVANCIA DE LOS SÍNTOMAS DESDE EL PARADIGMA CATEGÓRICO Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Como hemos visto tanto los criterios diagnósticos actuales basados en categorías como las prácticas de investigación habituales (que utilizan entrevistas estructuradas o escalas de auto informe) agrupan a individuos que sufren de síntomas psiquiátricos diversos en una categoría única indiferenciada (Olbert et al., 2014; Zimmerman et al., 2015). Las puntuaciones sumatorias ocultan diferencias importantes entre los síntomas por un lado y entre los individuos por otro.

Desde este modelo, todos los síntomas se consideran representaciones idénticas de severidad y el foco principal se centra en el número de síntomas justificando el uso de umbrales diagnósticos, mientras que los síntomas específicos son ignorados.

En la práctica clínica el proceder es muy distinto puesto que no todos los síntomas se consideran idénticos en cuestión de severidad del cuadro y, precisamente, son los síntomas específicos los que van a permitir guiar la toma de decisiones y orientar mejor el tratamiento.

Asimismo, no solo el número o tipo de síntoma es importante para la conceptualización del caso, sino también su intensidad, el significado que ese síntoma tiene para la persona y, por supuesto, la significación clínica del síntoma. Otro factor importante a tener en cuenta es la valoración del *insight* que el propio paciente pueda tener de lo que le pasa, puesto que a diferencia de otras ramas de la medicina, en salud mental, la principal herramienta de trabajo y fuente de información es la entrevista clínica, partiendo pues de la información subjetiva que el propio evaluado pueda aportar de lo que le pasa. En este contexto, la percepción y el entendimiento que el propio sujeto tenga de lo que le pasa es clave para formarse una visión más ajustada del cuadro clínico.

Entre los síntomas más relevantes por su elevada asociación como factores de riesgo para el suicidio destacaríamos: el insomnio (McCall et al., 2010; Pigeon, Pinguart, & Conner, 2012), las pesadillas (Akkaoui, Lejoyeux, D'ortho, & Geoffroy, 2020; Bernert & Joiner, 2007) y las ideas de desesperanza (Hawton & van Heeringen, 2009). En el caso concreto del insomnio no solo es relevante por su papel como factor de riesgo sino porque estudios longitudinales han señalado también la combinación de insomnio y depresión como factor que influye en la trayectoria de la depresión, aumentando la gravedad y la duración del episodio, así como las tasas de recaída (Franzen & Buysse, 2008).

La evaluación de la clínica de ansiedad es también una área muy interesante a ser explorada, no solo por la elevada comorbilidad entre ambos trastornos (Kessler, Wai, Demler, & Walters, 2005) sino porque numerosos estudios han documentado el importante papel de la ansiedad en pacientes deprimidos, la cual predice una reducción de la eficacia del tratamiento (Fava et al., 2008; Gollan et al., 2012), así como la cronicidad del

TDM, la hospitalización, la discapacidad (Van Loo et al., 2014) y el aumento del riesgo suicida (Hawton, Casañas I Comabella, Haw, & Saunders, 2013).

Otra área significativa es la concerniente a las ideas autolíticas. La evidencia ha demostrado que no es lo mismo pensar en suicidio que cometer suicidio. En la práctica clínica no solo se explora la ideación suicida con sus diferentes marcadores de gravedad (a saber, ideas pasivas de muerte, ideación autolítica activa o estructurada, planificación suicida e intentos previos) sino que también se realiza una valoración de los denominados moderadores volitivos (O'connor & Kirtley, n.d.) (a saber, acceso a los medios para cometer suicidio, exposición a conducta suicida, ausencia de miedo a la muerte y tolerancia al dolor físico, planificación o impulsividad y la conducta suicida pasada) que gobiernan la transición de la ideación a la conducta suicida. Así como factores sociales, como por ejemplo la presencia de una familia sostenedora o de una red de apoyo.

Otros estudios también señalan los sentimientos de desvalorización/culpa como un indicador significativo de riesgo elevado de intento de suicidio tras la remisión del EDM, más allá de los intentos de suicidio previos (Wakefield & Schmitz, 2016).

En el caso concreto de los cambios en el apetito, si se informa de un aumento marcado del apetito con aumento de peso de forma súbita será necesario realizar un diagnóstico diferencial con un cuadro orgánico (por ejemplo, se sabe el hipotiroidismo puede cursar con aumento de peso, fatiga, falta de concentración, humor deprimido (Chiovato, Magri, & Carlé, 2019)).

La fatiga y especialmente los síntomas de insomnio y falta de concentración también han sido señalados como fuertes predictores de depresión y deben ser considerados como signos de alarma de depresión en los adultos mayores (Corfield, Martin, & Nyholt, 2016).

A su vez, como algunos estudios han empezado a apuntar (ver (Eiko I. Fried & Nesse, 2014) no todos los síntomas de depresión tienen el mismo impacto en el funcionamiento diario, es decir el deterioro asociado a cada uno de los síntomas de depresión es diferente, siendo el humor deprimido y la pérdida de interés/anhedonia junto con los problemas de concentración y la pérdida de energía/fatiga los síntomas asociados a un mayor deterioro en la funcionalidad.

Del mismo modo, la evidencia también apunta a que algunos fármacos antidepresivos, concretamente inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) pueden ser más efectivos para combatir ciertos síntomas que otros. Así, la fluoxetina parece ser particularmente eficaz para superar los síntomas de fatiga y falta de energía, mientras que la paroxetina o la sertralina pueden estar más indicados en aquellos pacientes deprimidos que experimentan ansiedad (Rahola, 2001).

Por todo lo expuesto, se constata la relevancia de la especificidad del síntoma en la práctica clínica, puesto que puede afectar tanto al acceso o seguimiento del tratamiento (por ejemplo, alguien con un marcado retraso psicomotor le va a ser más difícil acceder a tratamiento y garantizar la asistencia al mismo), como al tipo e intensidad del tratamiento

a realizar (por ejemplo, más enfocado en unas necesidades u otras), así como al beneficio que del tratamiento se pueda obtener (por ejemplo, problemas de concentración graves harán más difícil recordar el contenido de las sesiones) y al propio pronóstico.

Otra diferencia importante que se da entre el uso de entrevistas estructuradas en epidemiología psiquiátrica y la práctica clínica es en relación con la manera de explorar los síntomas. Así, mientras que en epidemiología se usan algoritmos de entrada a la categoría en función de los síntomas nucleares y una vez alcanzado el mínimo de síntomas requeridos para un diagnóstico de TDM (5) se deja de preguntar por el resto de los síntomas de la categoría, en la práctica clínica se realiza una exploración exhaustiva de todos aquellos síntomas que se consideran relevantes para la formulación diagnóstica.

El uso de algoritmos diagnósticos puede suponer una pérdida de información clínica sustancial. Por un lado, porque es posible que se estén dejando de detectar casos que a pesar de no cumplir con los síntomas nucleares si cumplen con el resto de los criterios, incluso ocultando perfiles de pacientes con síntomas con una importante relevancia clínica (por ejemplo, insomnio, desesperanza, plan de suicidio activo, problemas de concentración y fatiga). Por el otro, porque como la literatura previa ha señalado la presencia de menos de cinco síntomas del DSM suele ser clínicamente significativo, con niveles de deterioro funcional, presencia de comorbilidades psíquicas y físicas y un mayor riesgo de futuros episodios depresivos similares al TDM (Pincus et al., 1999; Solomon et al., 2001).

Así, el uso de diagnósticos algorítmicos o cuestionarios auto reportados impide el análisis de perfiles sintomáticos que podría contribuir a la mejora de políticas de prevención, así como a mejorar la eficacia en los tratamientos, quedando preguntas valiosas sin responder.



2

JUSTIFICACIÓN
DE LA TESIS

De acuerdo con la bibliografía, el TDM es un importante problema de salud pública. Se trata de un trastorno frecuente, recurrente, causa importante de discapacidad, con una elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y un importante aumento del riesgo de suicidio.

Sin embargo, a pesar de las décadas de investigación, quedan preguntas muy básicas sin resolver, los estudios clínicos han demostrado que los pacientes con depresión no tienen un resultado terapéutico satisfactorio (Posternak et al., 2006; Tansey et al., 2012) y, en el caso de niños y adolescentes, muchos casos no son detectados incluso cuando han accedido al sistema de salud (Kataoka et al., 2002; P. Wu et al., 2001).

El grado en que los diagnósticos categoriales son clínicamente útiles para la investigación en el tratamiento ha sido una discusión recurrente en el ámbito de la salud mental. Los avances en la comprensión de las enfermedades mentales demandan la confluencia de neurociencias e investigación traslacional con la práctica clínica. Por ello surge el programa RDoC, propuesto por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIHM) de Estados Unidos. La revisión, estudio y comprensión en profundidad de esta propuesta posibilitaría avanzar hacia un cambio de paradigma que permitiera guiar la investigación en psiquiatría y mejorar así la comprensión de la psicopatología.

En el caso específico de la población infantojuvenil el personal no especialista en salud mental como sanitarios, maestros de escuela, consejeros educativos o profesionales de bienestar, suelen ser los primeros en detectar los problemas. Al no poder realizar un diagnóstico formal suelen emplear cuestionarios de autoinforme para evaluar el constructo clínico. La literatura previa sobre autoinformes dirigidos a población adulta (Santor et al., 2006; Philip Snaith, 1993) ha llegado a la conclusión de que la depresión se conceptualiza y se operativiza de manera diferente según los distintos instrumentos. Dada la difusión e importancia del TDM como problema clínico en niños y adolescentes, los estudios que apuntan a la dificultad para detectar los casos y el uso generalizado de autoinformes fuera de los servicios especializados, la comparación de la operacionalización del constructo en autoinformes y respecto el constructo clínico es de crucial importancia. Este análisis permitiría conocer en qué grado las diferentes medidas de autoinforme son medidas intercambiables del constructo de depresión, con importantes repercusiones en la replicabilidad y generalización tanto en investigación como en el cribado. Asimismo,

la comparación de contenidos con un diagnóstico formal permitiría mejorar el conocimiento de cómo se está realizando el cribado y qué tipo de casos son los que se están detectando.

Finalmente, tanto los criterios diagnósticos actuales basados en categorías como las prácticas de cribado e investigación habituales (mediante entrevistas estructuradas o utilización de escalas de auto informe) agrupan a individuos que sufren de síntomas psiquiátricos diversos en una categoría única indiferenciada (Olbert et al., 2014; Zimmerman et al., 2015), centrándose en el número de síntomas e ignorando los síntomas específicos. Se requieren estudios poblacionales que estudien patrones completos de síntomas con el objetivo de conocer la frecuencia poblacional de todos los síntomas asociados al TDM, poder realizar comparaciones en la prevalencia de síntomas entre poblaciones y conocer su asociación con el diagnóstico de depresión y entre ellos. El estudio de esta brecha de la literatura en cuanto a las medidas tradicionalmente usadas para el cribaje de casos en infantojuvenil , así como para la identificación de casos en población general podría hacer posible identificar de forma más temprana y eficaz aquellos pacientes con TDM así como permitir establecer perfiles de pacientes según patrones sintomáticos. Lo cual a su vez permitiría realizar estimaciones más precisas de la gravedad del cuadro, ayudando a comprender y orientar decisiones clínicas y el tratamiento. Esto podría a la vez ayudar en la orientación de futuras políticas de salud, a establecer programas de manejo oportunos, así como a diseñar guías de práctica clínica para que los profesionales puedan ofrecer una atención sanitaria óptima.



3

OBJETIVOS
E HIPÓTESIS

3.1. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis es lograr un mejor conocimiento del TDM desde dos puntos de vista. Uno de cribado e identificación de casos en población infantojuvenil y el otro epidemiológico. Para ello, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Revisión del Marco de Criterios de Investigación por Dominios como una alternativa para la investigación traslacional en psiquiatría.
2. Analizar el contenido de los ítems entre los cuestionarios auto reportados más utilizados para medir la depresión en población infantojuvenil y analizarlos también en términos de legibilidad y período recordatorio.
3. Analizar el solapamiento entre el contenido de los ítems de los cuestionarios auto reportados más utilizados para medir la depresión en población infantojuvenil y los síntomas clínicos DSM.
4. Conocer la prevalencia de síntomas de depresión en población general no condicionada al diagnóstico algorítmico.
5. Ver de qué manera los síntomas de depresión se asocian al diagnóstico de EDM y entre ellos.

3.2. HIPÓTESIS

Las hipótesis específicas en esta tesis son las siguientes:

1. La literatura evidenciará las limitaciones de la metodología categórica y avalará el marco RDoC como posible marco para guiar la investigación en salud mental.
2. Los autoinformes dirigidos a población infantojuvenil con sospecha o diagnóstico de TDM presentaran un elevado nivel de solapamiento de contenidos entre ellos.
3. Los autoinformes dirigidos a población infantojuvenil con sospecha o diagnóstico de TDM
 - a. Incluirán los criterios clínicos para el TDM.
 - b. Exploraran el humor irritable como síntoma nuclear para el diagnóstico específico de población infantojuvenil .
 - c. Exploraran funcionalidad.

- d. Utilizaran el período recordatorio establecido por consenso de dos semanas.
 - e. Se ajustarán por nivel de legibilidad a su grupo de edad específico.
4. CIDI infraestimarán los casos de depresión debido al uso del diagnóstico algorítmico.
 5. Los síntomas de depresión estarán altamente asociados con el diagnóstico de EDM y entre ellos.



4

MÉTODOS

La presente tesis ha sido realizada en formato de compendio de artículos. La tesis consta de tres artículos.

Se ha utilizado una metodología diferente en cada artículo dependiendo de los objetivos perseguidos. Cada artículo cuenta con una metodología propia.

El primer objetivo se recoge en el artículo “*Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC)*”. Para ello, hemos llevado a cabo una revisión narrativa de la literatura existente sobre el marco Research Domain Criteria como una alternativa para la investigación traslacional en psiquiatría, así como sobre las principales críticas que han recibido los sistemas de clasificación psiquiátrica categoriales con la finalidad de contextualizar un problema existente acerca de la validez y utilidad clínica y en investigación de los principales sistemas diagnósticos y presentar las principales características de RDoC como sistema de transición útil para crear hipótesis de investigación clínica, básica y epidemiológica.

Los objetivos dos y tres se recogen en el artículo “*Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self-report questionnaires*”. Para alcanzarlos, hemos llevado a cabo una revisión de contenidos de los principales instrumentos de evaluación de la depresión en población infantojuvenil . Se realizó un análisis cuantitativo de los contenidos de dieciocho cuestionarios con una metodología basada en concordancias entre observadores para la clasificación de síntomas y entre la evaluación de cada síntoma con los instrumentos revisados. Se ha evaluado el solapamiento de los contenidos explorados con los criterios DSM y entre las diferentes escalas, siguiendo una metodología similar a la utilizada por Eiko I. Fried (2017). Se ha utilizado el índice Kappa de Cohen para evaluar el acuerdo de los evaluadores en la clasificación de los elementos por dominio y tipo de sintomatología y el índice de Jaccard para medir la superposición de contenidos entre los síntomas explorados y los dominios.

Y, finalmente, los objetivos cuatro y cinco se recogen mediante el tercer y último artículo titulado “*Prevalence of depression symptoms in the general population with fully structured interview with skips vs unconditional sequential assessment: implications for clinical and psychiatric epidemiology studies*”. Para ello, se ha llevado a cabo un estudio secundario de los datos del proyecto BIOVAL-D (Exp: PI16/00165) (ver Miranda-Mendizabal et al. (2022)). Se trata de los datos derivados de un estudio transversal con una muestra de población española (>18años) representativa en términos de

áreas geográficas, sexo, edad y nivel de ingresos. La muestra final estuvo compuesta por 2005 participantes. Se realizaron estadísticos descriptivos usando medias y desviaciones estándar para variables continuas y frecuencias relativas y errores estándar para datos categóricos. Se calculó la prevalencia y el error estándar del EDM y la prevalencia y el error estándar de cada síntoma de depresión (con y sin diagnóstico algorítmico CIDI) para la población general. Se realizaron los mismos análisis para estimar la prevalencia de cada síntoma de depresión en la población con EDM. Para estudiar el grado de asociación entre la exposición a cada síntoma específico de depresión y la presencia de TDM se estimaron *Odds ratios* y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. También estudiamos la distribución de la salud mental percibida según el número de síntomas de depresión presentes utilizando gráficos de barras apiladas. Complementariamente, se utilizó el coeficiente phi para estudiar la asociación entre todos los síntomas de depresión.



5

PUBLICACIONES

5.1. ARTÍCULO 1: INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN PSIQUIATRÍA: EL MARCO RESEARCH DOMAIN CRITERIA (RDOC)

Vilar, A., Pérez-Sola, V., Blasco, M. J., Pérez-Gallo, E., Ballester Coma, L., Batlle Vila, S., ... Forero, C. G. (2019). Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental - Journal of Psychiatry and Mental Health*, 12(3), 187–195. <https://doi.org/10.1016/J.RPSM.2018.04.002>



Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC)

Ana Vilar^{a,b}, Víctor Pérez-Sola^{b,c}, María Jesús Blasco^{a,d,e},
Elena Pérez-Gallo^f, Laura Ballester Coma^{d,e}, Santiago Batlle Vila^{b,g},
Jordi Alonso^{a,d,e}, Antoni Serrano-Blanco^{d,h} y Carlos G. Forero^{a,d,e,*}

^a Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, España

^b Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^e Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^f Bloque Obstétrico, Hospitalización de obstetricia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), Madrid, España

^g Departament de Psiquiatria i Medicina Forense, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, España

^h Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

Recibido el 13 de febrero de 2018; aceptado el 6 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico
psiquiátrico;
Neurociencia;
Epidemiología
psiquiátrica;
Trastornos mentales;
Medidas indirectas

Resumen Pese al éxito (o consenso) conseguido en la homogeneización de criterios clínicos por los sistemas de clasificación psiquiátrica categoriales (DSM y CIE), su validez y utilidad, clínica y en investigación, son cuestionables. En este artículo de revisión presentamos el marco Criterios de Investigación por Dominios (Research Domain Criteria, RDoC) como una alternativa para la investigación traslacional en psiquiatría.

El marco de investigación traslacional RDoC sistematiza dianas y métodos de investigación en psiquiatría. RDoC parte de un catálogo de bases neurofuncionales de la conducta y plantea la psicopatología como la expresión fenotípica de las alteraciones en dichas funciones. Estas se clasifican en 5 sistemas psicobiológicos. Los constructos funcionales se validan mediante evidencia proveniente de estudios básicos en 7 niveles de análisis: genes, moléculas, células, circuitos nerviosos, fisiología, conducta y autoinformes. Frente a los sistemas categoriales centrados en el diagnóstico, RDoC propone centrar el estudio de la psicopatología como correlato de alteraciones funcionales detectables, biológicas y comportamentales.

RDoC es un marco de investigación que vincula el sustrato biológico con las manifestaciones fenotípicas, para llegar a una nosología psiquiátrica útil para guiar el tratamiento. Pese a que los hallazgos de RDoC no articulan un modelo concreto de guía para la práctica clínica, es un sistema de transición útil para crear hipótesis de investigación clínica, básica y epidemiológica. © 2018 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgarcia@imim.es (C.G. Forero).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>

1888-9891/© 2018 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Vilar A, et al. Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>

KEYWORDS

Psychiatric diagnosis;
Neuroscience;
Psychiatric
epidemiology;
Mental disorders;
Indirect measures

Translational research in psychiatry: The Research Domain Criteria Project (RDoC)

Abstract Despite the consensus achieved in the homogenization of clinical criteria by categorical psychiatric classification systems (DEM and CIE), they are criticized for a lack of validity and inability to guide clinical treatment and research. In this review article we introduce the Research Domain Criteria (RDoC) framework as an alternative framework for translational research in psychiatry.

The RDOc framework systematizes both research targets and methodology for research in psychiatry. RDoC is based on a catalogue of neurobiological and neurocognitive evidence of behaviour, and conceives psychopathology as the phenotypic expression of alterations of functional domains that are classified into 5 psychobiological systems. The RdoC framework also proposes that domains must be validated with evidence in 7 levels of analysis: genes, molecules, cells, nerve circuits, physiology, behaviour and self-reports. As opposed to categorical systems focused on diagnosis, RDoC focuses on the study of psychopathology as a correlate of detectable functional, biological and behavioural disruption of normal processes.

In order to build a useful psychiatric nosology for guiding clinical interventions, the RDoC research framework links the neurobiological basis of mental processes with phenotypical manifestations. Although the RDoC findings have not yet been articulated into a specific model for guiding clinical practice, they provide a useful transition system for creating clinical, basic and epidemiological research hypotheses.

© 2018 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En 2013, la publicación de la quinta versión del Manual Estadístico para el Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-5)¹ reavivó el debate acerca de la validez de las categorías diagnósticas. El Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de Estados Unidos desligó su estrategia y prioridades de investigación de los sistemas de diagnóstico categoriales en la búsqueda de dianas terapéuticas para mejorar los resultados de tratamiento². Con dicho fin, surge el programa Criterios de Investigación por Dominios (Research Domain Criteria, RDoC), cuyo objetivo último es sistematizar la evidencia sobre la enfermedad mental para la mejora de los resultados de tratamiento.

Pese al debate generado por esta propuesta de cambio de paradigma^{3,4}, el programa RDoC ha tenido escasa repercusión en la literatura en castellano (véase^{5,6}). El propósito de este artículo es dar a conocer en la literatura en castellano el marco de investigación RDoC.

Los sistemas de clasificación diagnóstica de la enfermedad mental más extendidos son el Manual Estadístico para el Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM) de la American Psychiatric Association (2013) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (2011)⁷. Pese al éxito de estos sistemas para la homogeneización de criterios, el grado en el que los diagnósticos son clínicamente útiles para el pronóstico y la orientación del tratamiento es una discusión recurrente en ámbito de la salud mental⁸⁻¹⁰.

Se han mencionado 3 críticas principales hacia estos sistemas clasificatorios: a) alta comorbilidad entre entidades diagnósticas^{11,12}; b) heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de pacientes con el mismo diagnóstico^{13,14} y c) escasa capacidad predictiva de la respuesta al

tratamiento¹⁵. En el trasfondo de estas críticas, se encuentra la naturaleza casi exclusivamente descriptiva de estos sistemas clasificatorios¹⁶, en los que las entidades diagnósticas se agrupan por un consenso experto en la similitud de sus manifestaciones sintomáticas. La metodología de estos sistemas parte de la definición de trastornos que agrupan síntomas característicos como una estrategia del diagnóstico al síntoma, sin explicitar los mecanismos de disfunción que expliquen los síntomas. Así, no proporcionan dianas específicas de tratamiento, bien farmacológico o psicoterapéutico¹⁷, lo que a menudo convierte el tratamiento en un proceso de ensayo-error¹⁸.

El programa Criterios de Investigación por Dominios

Recogiendo estas críticas y basándose en la investigación acumulada desde la neurociencia y la evidencia clínica¹⁹, el NIMH incluyó en su plan estratégico el objetivo 1.4 de «Desarrollar, con fines de investigación, nuevas formas de clasificación de los trastornos mentales con base en las dimensiones de la conducta observable y medidas neurobiológicas»²⁰. Este objetivo general se materializa en los objetivos específicos recogidos en la [tabla 1](#), que se orientan a descubrir mecanismos, desarrollar medidas y conocer la distribución de la psicopatología en la población.

El método se operativiza en el programa RDoC, que propone un enfoque de medicina de precisión destinado a mejorar la comprensión y tratamiento de la enfermedad mental¹⁹.

Los antecedentes del programa RDoC son los marcos de investigación del NIMH desarrollados en los programas Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)²¹ y Cognitive Neuroscience

Tabla 1 Objetivos definidos por el NIMH para el desarrollo de nuevas formas de clasificación de los trastornos mentales con base en las dimensiones de la conducta observable y medidas neurobiológicas

1	Identificar los componentes conductuales fundamentales que pueden abarcar múltiples trastornos (por ejemplo, la función ejecutiva, la regulación del afecto, percepción) y que son más susceptibles a los enfoques de la neurociencia
2	Desarrollar medidas fiables y válidas de estos componentes fundamentales de los trastornos mentales para su uso en estudios básicos y en los entornos más clínicos
3	Determinar la gama de variación, de normal a anormal, entre los componentes fundamentales para mejorar la comprensión de lo que es típico frente a lo patológico
4	Integrar los componentes genéticos, neurológicos, conductuales, ambientales y experimentales fundamentales que componen estos trastornos mentales

Fuente: Adaptada de Cuthbert e Insel (2013)¹⁹.

Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS)²². Estos 2 programas, surgidos del alineamiento de la industria farmacéutica y la investigación básica sobre prioridades de investigación en esquizofrenia, tenían por meta facilitar los ensayos clínicos en esquizofrenia. Para ello, los proyectos se centraron en el estudio de resultados de valoración indirecta (*Surrogate endpoints*; Marder y Fenton, 2004): marcadores precoces, de medición poco invasiva y bajo coste, que permitieran inferencias válidas acerca del resultado de una intervención²³. Como resultado, MATRICS y CNTRICS desarrollaron un sistema de evaluación en esquizofrenia basado en tareas neurocognitivas asociadas a disfunciones biológicas. Así, las medidas MATRICS se crearon estrictamente vinculadas a biomarcadores de funcionalidad, aumentaron la validez de estas y proporcionaron dianas de tratamiento específicamente asociadas a las manifestaciones comportamentales. Se han investigado tanto marcadores biológicos como neuropsicológicos o del fenotipo psiquiátrico, relacionados no solo con la esquizofrenia en general sino con cada una de sus dimensiones²⁴. Estos biomarcadores no solo deberán mostrar una gran sensibilidad, una extrema especificidad y un adecuado valor predictivo, sino que habrán de ser validados en muestras muy amplias, procedentes de poblaciones muy diversas y obtenidos mediante procesos muy estandarizados²⁵.

Actualmente RDoC no es un sistema diagnóstico. Tampoco pretende serlo. RDoC no proporciona etiquetas ni clasificaciones, sino un marco para organizar la investigación traslacional en psiquiatría^{3,14,20}. El marco RDoC, basado en la teoría de sistemas aplicada a la neurociencia²⁶, establece una metodología para vincular métodos y fuentes de información a dianas de investigación. La propuesta específica de RDoC es que la investigación en psicopatología se oriente hacia el estudio de sistemas mediante distintas fuentes de evidencia^{27,28}. Estos sistemas, dominios en la terminología RDoC, son un inventario de sistemas funcionales que suponen dianas de investigación. La psicopatología se plantea como la expresión fenotípica de alteraciones en estos dominios, por lo que sus componentes (desde lo molecular hasta lo comportamental) son, en último término, hacia donde dirigir la toma de decisiones clínicas²⁸. El modelo de sistemas no implica determinismo o reduccionismo biológico: desde RDoC no se reduce la psicopatología a causas biológicas, sino que entiende que la psicopatología sucede en el sistema nervioso central (SNC) y, por tanto, sus manifestaciones deben también ser detectables a ese nivel.

La matriz RDoC

Así, la propuesta es la matriz RDoC, una sistematización cruzada de dominios (constructos funcionales) con unidades de análisis (niveles metodológicos de estudio de sus componentes).

La **tabla 2** recoge la matriz RDoC. En ella se presentan los 5 grandes dominios psicobiológicos relevantes para la psicopatología. Ubicados en las filas de la matriz, estos son: a) sistemas de valencia negativa: responsables de las respuestas de protección a situaciones o contextos aversivos, que incluyen las respuestas de miedo, ansiedad, amenaza sostenida, pérdida, y frustración y retirada de recompensa; ejemplos de sintomatología asociada a este sistema podrían ser reactividad elevada al estrés o problemas de desregulación emocional; b) sistemas de valencia positiva: responsables de las respuestas de aproximación a situaciones o contextos motivacionales positivos que incluyen motivación para la aproximación, sensibilidad inicial y sostenida a la recompensa, aprendizaje por refuerzo y creación de hábitos; ejemplos de sintomatología asociada a este sistema podrían ser la pérdida de placer en actividades habituales o pérdida de energía para tareas productivas; c) sistemas cognitivos, responsables del procesamiento de información, incluyen atención, percepción, memoria de trabajo, memoria declarativa, lenguaje y control cognitivo; ejemplos de sintomatología asociada a este sistema podrían ser problemas de memoria o en funciones ejecutivas; d) procesos sociales, responsables de la mediación de respuestas en situaciones interpersonales, incluyen comportamientos de afiliación y apego, comunicación social, percepción y comprensión de sí mismo y de otros; ejemplos de sintomatología asociada a este sistema podrían ser retraimiento social o deficiente socialización y e) sistemas de activación y regulación, responsables de la activación de los sistemas neurológicos y de regulación homeostática, que incluyen los constructos de activación, ritmos biológicos y sueño-vigilia; como ejemplo de alteraciones sintomáticas en este dominio podríamos incluir problemas de sueño o problemas con los sistemas de regulación de la excitación o *arousal*.

En las columnas, la matriz RDoC presenta 7 componentes de estudio de estos sistemas: las unidades de análisis. Ordenadas de un nivel micro a un nivel más macro, van desde lo genético a lo comportamental, cada uno vinculado a una estrategia de investigación. En los niveles más básicos de análisis, genético, molecular y celular, la metodología es propia de la investigación genómica y celular. La

Cómo citar este artículo: Vilar A, et al. Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>

Tabla 2 Matriz RDoC

Sistemas	Dominios/construcciones	Unidades de análisis				Paradigmas		
		Genes	Moléculas	Células	Circuitos del SNC		Fisiología	Comportamientos
Valencia negativa	Amenaza aguda (miedo)							
	Amenaza potencial (ansiedad)							
	Amenaza sostenida							
	Pérdida							
Valencia positiva	Frustración por falta de refuerzo							
	Motivación para la aproximación							
	Sensibilidad inicial al refuerzo							
	Sensibilidad sostenida al refuerzo							
	Aprendizaje por refuerzo							
Cognitivos	Hábitos							
	Atención							
	Percepción							
	Memoria de trabajo							
Procesamiento social	Memoria declarativa							
	Lenguaje							
	Control cognitivo							
	Afiliación/apoyo							
Activación y regulación	Comunicación social							
	Auto percepción/autoconocimiento							
	Percepción/comprensión de los demás							
	Activación							
	Ritmos circadianos							
	Sueño/vigilia							

Fuente: Adaptada de Cuthbert (2014)³.

Cómo citar este artículo: Vilar A, et al. Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>

unidad de análisis de circuitería del SNC representa medidas de actividad y respuesta de los circuitos neuronales, con metodología basada en técnicas de neuroimagen o electroencefalografía o de pruebas validadas como marcadores sustitutos de funcionamiento de circuitos cerebrales (por ejemplo, respuesta de orientación). La unidad fisiológica son medidas de función validadas, relacionadas con reacciones neuropsicológicas, pero que no miden la actividad del circuito directamente (por ejemplo, ritmo cardíaco o nivel de cortisol en sangre). Las unidades comportamentales se centran en la conducta observable y la metodología es la propia de la investigación clínica, mediante registros sistemáticos (por ejemplo, registro de conducta observada de un niño) o desempeño en tareas (por ejemplo, aciertos y errores en tareas de ejecución continua). Finalmente, los autoinformes son registros basados en la experiencia subjetiva informada por el paciente, a través de entrevistas o cuestionarios, una metodología propia de la investigación más macro, como la epidemiológica. La columna adicional de paradigmas sistematiza en cada estudio el tipo de tareas, métodos o diseños que se utilizan para contestar una pregunta de investigación en determinado sistema y nivel de análisis. Un aspecto importante de la investigación RDoC es la insistencia en que todas las estrategias de investigación deben cruzar diferentes unidades de análisis, de forma que se obtenga evidencia concurrente en distintas unidades sobre el mismo dominio. Así, un mismo diseño de investigación obtiene datos que validan los resultados de una unidad de análisis como indicador de otras.

Un ejemplo de la metodología RDoC es el estudio de las bases genéticas de las alteraciones en memoria de trabajo en esquizofrenia de Schwarz et al. (2016)²⁹. En el marco RDoC, el sistema objeto de estudio es el dominio de sistemas cognitivos, concretamente el constructo memoria de trabajo (ver tabla 3). Para ello, se revisan las asociaciones genéticas entre memoria de trabajo y sus correlatos funcionales. En cuanto a unidades de análisis a nivel genético, los objetivos se centran en la expresión de genes implicados en la síntesis y degradación de la dopamina (*COMT*, *DAT1*) y la proliferación neuronal (*BDNF*, *DISC1* y *NRG1*). A nivel molecular se proponen como objetivos de análisis los neurotransmisores (GABA, 5-HT) y moléculas agonistas y antagonistas de receptores nerviosos dopaminérgicos (D1, D2) o glutaminérgicos (NMDA). En la unidad de circuitos del SNC encontramos estructuras neuronales implicadas en el desarrollo de las funciones ejecutivas (cortex prefrontal). Por último, en la unidad de paradigmas se propone la investigación mediante resonancia magnética funcional, test de clasificación de tarjetas de Wisconsin o tareas de recuerdo a corto plazo (tareas *n-back*).

Nosológica RDoC frente a nosología categorial

Este marco conceptual conlleva que un futuro sistema de clasificación nosológico RDoC tendrá importantes diferencias con el sistema categorial. Además, desde RDoC se parte de unos supuestos epistémicos diferentes sobre la enfermedad mental. Las principales diferencias entre RDoC y los sistemas de clasificación categoriales DSM y CIE se resumen en la tabla 4.

Tabla 3 Ejemplo de aplicación de la metodología RDoC en las alteraciones en memoria de trabajo en esquizofrenia de Schwarz et al. (2016)²⁹

Genes	Moléculas	Células	Circuitos del SNC	Unidades de análisis			Paradigmas
				Fisiología	Comportamientos	Autoinformes	
<i>BDNF</i> <i>COMT</i> <i>DAT1</i> <i>DISC1</i> <i>NRG1</i>	D1, D2, dopamina, GABA, glutamato, NMDA, 5-HT		Córtex prefrontal, cortex prefrontal dorsolateral, cortex prefrontal ventrolateral	Señal <i>bold</i> (resonancia magnética funcional)			Tareas <i>n-back</i> o de recuerdo a corto plazo, Test de clasificación de tareas de Wisconsin, resonancia magnética funcional

Fuente: Generada a partir de Swartz et al. (2011)⁴⁹.

Cómo citar este artículo: Vilar A, et al. Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>

Tabla 4 Distinciones entre la estrategia RDoC y los sistemas tradicionales DSM y CIE

Estrategias	RDOC	DSM/CIE
Estrategia de análisis	<i>Down-top</i> : de los datos al constructo (dominios)	<i>Top-down</i> : del constructo (enfermedad) a los datos
Estrategia de medida	Dimensional	Categorial
Concepto	Continuidad salud-enfermedad	Dicotomía salud-enfermedad
Marco de muestreo	Basada en la variabilidad: grupos con alta variabilidad en manifestaciones sintomatológicas	Grupos extremos: casos de una categoría diagnóstica vs. controles sanos sin antecedentes psiquiátricos
Modelos explicativos	Biopsicosocial	Clínico
Marco nosológico	Dinámico, fisiopatológico	Estático, consenso taxonómico

Estas diferencias son tanto conceptuales como metodológicas. En primer lugar, RDoC sigue una estrategia guiada por los datos (de los datos al constructo). Las unidades de análisis sirven de punto de partida y los trastornos son interrupciones del funcionamiento normal que se expresan en síntomas, por lo que el modelo nosológico tiene una base explícitamente fisiopatológica. En el marco categorial, la enfermedad se establece a partir de una observación de consenso experto sobre los síntomas que definen una (del constructo a los datos), con lo que se determina la representatividad clínica de dichos síntomas. Sin embargo, es desde la entidad nosológica desde donde se busca la fisiopatología, por lo que la diversidad de agrupaciones de síntomas puede amenazar la búsqueda de mecanismos específicos.

En cuanto a la concepción de enfermedad, RDoC parte de un enfoque explícitamente dimensional: estudia la gama completa de variación de salud a enfermedad. El continuo salud/enfermedad se ve interrumpido por una alteración en el mecanismo subyacente, el cual tiene un funcionamiento normal y disrupciones de grado. Sin embargo, el sistema y los mecanismos son comunes a todos los sujetos y pueden estudiarse en todos los individuos. Frente a ello, el marco categorial parte de la dicotomía salud/enfermedad y se centra en el estudio de la enfermedad, utilizando los individuos no patológicos como comparación.

El marco RDoC contempla la importancia de los endofenotipos, que podrían llegar a sustituir o al menos a complementar los signos y síntomas de los sistemas categoriales DSM/CIE. Los endofenotipos son fenotipos internos observables a través de mediciones bioquímicas, de imagen o de prueba de laboratorio³⁰. Por su lado, los síntomas y signos DSM serían «exofenotipos». El concepto de endofenotipo es importante en el marco RDoC por todo lo siguiente: se asume que están más cerca del origen genético y, por tanto, su consideración puede facilitar una identificación más fiable de la base genética de los trastornos mentales; también han de ser capaces de proveer información más precisa y más válida de los sistemas biológicos de la enfermedad (como los constructos de valencia positiva y negativa)¹³; además, se postula que los endofenotipos son, en general, independientes del estado y, por tanto, que son identificables aun en ausencia de manifestación clínica del trastorno³⁰; y, finalmente, puesto que muchos endofenotipos se dan en diferentes trastornos mentales, son coherentes

con el enfoque transdiagnóstico de RDoC y su énfasis en la identificación de los procesos etiológicos de múltiples trastornos DSM/CIE³¹.

Ejemplos de endofenotipos son los relacionados con la inhibición prepulso, la memoria de trabajo o la función óculo-motriz, entre otros muchos. Todos ellos cumplirían los requisitos de ser manifestaciones anteriores a los síntomas y consecuencia de los genes o circuitos neuronales, ser marcadores biológicos con alguna evidencia de base genética y ser fenotipos internos³⁰. El uso de endofenotipos en RDoC tiene potencial, aunque se han señalado ciertas precauciones en su análisis¹³.

Esto conlleva unas estrategias de estudio diferentes en cuanto a diseño. Desde RDoc se enfatiza el estudio en estrategias experimentales con individuos con diferentes manifestaciones dentro de un área de enfermedad y un grupo control de características variadas en gravedad. De esta forma se capturaría la variabilidad de salud a enfermedad. Sin embargo, en el marco categorial, el diseño típico se basa en estrategias de muestreo o asignación experimental de individuos que cumplen criterios de una determinada categoría diagnóstica y un grupo control «super-normal» sin antecedentes psiquiátricos.

El modelo RDoC parte de un modelo integrador, multidisciplinar, destinado a proporcionar una estructura que dé igual peso a los diferentes niveles de análisis¹⁹. Así, se implica en el estudio investigación genómica, fisiología, neurociencia cognitiva e investigación clínica. Todas ellas proporcionan evidencia y sirven para la generación de hipótesis. Frente a ello, en el marco categorial prima un marco explicativo de base clínica, que establece la enfermedad como unidad de análisis en la que aplicar otras metodologías de investigación que dan por preexistente una entidad psiquiátrica como enfermedad específica.

Es importante recalcar que, como marco de investigación, RDoC es ajeno a un marco nosológico, el cual es dinámico. Es decir, tanto los dominios como las etiquetas de enfermedad se consideran modificables de acuerdo con la nueva evidencia sobre mecanismos alterados. En cambio, el sistema categorial tiene un marco nosológico estático, que cambia con nuevos consensos, a menudo redefiniendo comportamientos como patológicos. Dado que este marco parte de la definición de comportamientos patológicos, y no de mecanismos, conlleva el peligro de patologización de la vida cotidiana o de sobrediagnóstico.

Críticas al marco RDoC

La propuesta RDoC no ha estado exenta de críticas conceptuales y metodológicas. La propuesta RDoC ha sido acusada de ser demasiado «abierta» como para guiar la práctica clínica y se ha señalado que la matriz es provisional y abierta a revisión³².

Una crítica importante se refiere a la validez de la propuesta de sistemas y unidades de análisis de la matriz de RDoC, así como al significado y la utilidad de los dominios en casos clínicos fuera del ámbito de la investigación²⁷. Se ha cuestionado la capacidad de los resultados de las unidades de análisis para guiar decisiones clínicas por la dificultad de determinar que alguien es un «caso». Por otra parte, se ha cuestionado la omisión en la matriz RDoC de cualquier apreciación de la diferencia entre sano y enfermo, o la poca importancia dada al curso de las enfermedades, poniendo énfasis en los resultados de los tratamientos, por hacer que sea más difícil el proceso de toma de decisiones clínicas²⁷. Por ello, se ha propuesto que es fundamental que RDoC diseñe un conjunto de puntos de referencia provisionales y estrategias a partir de las cuales se pueda evaluar su progreso, y comprobar su validez incremental (respecto a DSM y CIE) en la predicción teórica y de criterios externos relevantes. Estas críticas señalan que es imprescindible incluir en la evaluación de RDoC factores clínicos importantes, como la historia natural y la respuesta al tratamiento³². Aunque estos aspectos no están actualmente integrados por completo en la matriz RDoC, bajo la provisionalidad de RDoC hay una filosofía de mejora basada en la evidencia, siempre abierta a revisión. Asimismo, RDoC es una propuesta estratégica más que de contenido, por lo que la acusación de provisionalidad o falta de guía clínica puede no ser justa. Como marco de investigación nosológico y etiopatogénico^{3,14,20}, y a pesar de que el objetivo a largo plazo es proporcionar una vía por la que los resultados de investigación puedan traducirse en decisiones clínicas²⁸, en la actualidad RDoC tiene como objeto sistematizar la evidencia disponible.

Un segundo aspecto muy criticado de la propuesta RDoC es el de profesar un fundamentalismo biológico que excluye influencias sociales o culturales³³⁻³⁶: se ha acusado a esta propuesta de confundir la mediación biológica con etiología biológica¹³. También se ha señalado que la cercanía de RDoC con conceptos como endofenotipo³⁷ supone una debilidad de la aproximación, ya que existe una escasa e inconsistente evidencia de que los endofenotipos medien en la relación entre los genes y los fenotipos de comportamiento¹³. En este sentido, es importante señalar que el marco RDoC enfatiza la integración del conocimiento sobre genes, células y circuitos neuronales con el conocimiento sobre cognición, emoción y comportamiento¹⁴. RDoC no reduce la psicopatología a causas biológicas: no entiende que la psicopatología venga causada por el SNC, sino que sucede en el SNC y, por tanto, sus manifestaciones deben ser detectables en ese nivel. En ese sentido, el enfoque original no es tanto biologicista como biopsicosocial, si bien gran parte de la investigación que fundamenta la propuesta está originada en el ámbito de la neurociencia.

En cuanto a la metodología, se ha cuestionado que sea un sistema basado en resultados y que se haya centrado en

la generación de hipótesis³⁴. En cuanto a la estrategia de investigación, señala que los resultados están amenazados por los muestreos propuestos. Dado que los estudios provienen de diferentes laboratorios con acceso a diferentes poblaciones, muestreadas de diferentes maneras y analizadas por diferentes investigadores, RDoC debe hacer énfasis en la replicabilidad. Por otro lado, se plantea que el hecho de usar pacientes con sintomatología variada y sujetos sanos puede amenazar la precisión clínica: aunque diferentes trastornos tengan síntomas similares, y aunque la etiología que subyace a estos sea diferente, puede que las medidas no sean suficientemente sensibles para considerar los trastornos como categorías separadas. RDoC desplaza su atención de los trastornos a los mecanismos, por lo que no trata tanto de encontrar un punto de corte de disfunción como un mecanismo disfuncional.

Finalmente, un último aspecto crítico importante y poco señalado del marco RDoC es que, a pesar de que no se niega la existencia de factores ambientales y del desarrollo, la perspectiva del despliegue de la enfermedad mental durante el desarrollo no es explícita en la matriz RDoC^{38,39}. Una dificultad fundamental es que la presencia de procesos de desarrollo es ubicua en toda psicopatología y que los factores ambientales influyen a lo largo de cada momento. Por ejemplo, el estrés pediátrico puede implicar cambios neurológicos progresivos que, al acumularse, pueden dar lugar a vulnerabilidades para la psicopatología adulta. La observación transversal de síntomas clínicos no recogerá suficiente información del curso de la enfermedad. Así, se ha resalado la necesidad de vincular la psicopatología del desarrollo como una fuente de información en RDoC⁴⁰, de forma que se puedan generar explicaciones fisiopatogénicas, y de manera que ciertos trastornos podrían explicarse como el resultado final de procesos anormales de neurodesarrollo, como, por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia⁴¹. Las influencias ambientales también tienen un efecto global, desde las influencias hormonales prenatales⁴² y hasta los factores de adversidad sociales^{43,44}, que son integrables en modelos biológicos a través de factores epigenéticos. La vinculación de la vía del desarrollo con la ambiental sería un desarrollo ulterior, no solo prometedor sino necesario⁴⁵, para explicar la variabilidad en manifestaciones clínicas entre población adulta e infantojuvenil en áreas psicopatológicas consideradas equitativas, como el trastorno depresivo mayor. En este sentido de integración de perspectivas de desarrollo y ambientales, se ha mencionado la importancia de la vinculación de las vías clínica y básica del proyecto RDoC con los métodos de la epidemiología psiquiátrica y ambiental⁴⁶. El papel de la epidemiología moderna como disciplina se ajusta al proyecto RDoC, y aportaría la capacidad de esta disciplina para contrastar y modelizar grupos grandes de alta variabilidad en los que encontrar el rango completo de expresión dimensional con datos a lo largo de toda la vida⁴⁷.

Conclusiones

Neurociencia y psiquiatría se han desarrollado de forma paralela. Han sido separadas artificialmente por la divergencia de sus enfoques filosóficos, métodos de investigación y tratamiento. Sin embargo, la investigación de las últimas décadas deja claro que la separación de ambas disciplinas

es contraproducente y seguramente arbitraria. Los avances en la comprensión de las enfermedades mentales demandan confluencia de estas 2 disciplinas.

Quizá lo que mejor ejemplifica esta contraposición sean las limitaciones de los sistemas categoriales tradicionales (DSM/CIE) para orientar la investigación en tratamiento^{17,18}. En este contexto, RDoC pretende mejorar la comprensión de la psicopatología, a través de la propuesta de un enfoque integrador que guíe la investigación de la enfermedad mental. Por el momento, el principal objetivo es identificar la relación entre disfunción biológica y alteraciones funcionales, teniendo en cuenta el desarrollo neurológico y los factores ambientales.

Bajo RDoC subyace la idea de que si la psicopatología no necesariamente empieza en lo biológico, debe expresarse en lo biológico. Tras identificar el sustrato biológico de la psicopatología, el siguiente paso es llegar a una nosología psiquiátrica que guíe los tratamientos. Sin embargo, como marco de investigación, resulta difícil prever el impacto de sus resultados. Una cuestión clave es cómo los hallazgos de RDoC se traducirán en un modelo nosológico y de diagnóstico concreto que, en última instancia, pueda guiar la práctica clínica.

Por el momento habrá que apostar por el desarrollo de programas de formación en neurociencias e investigación traslacional para lograr la integración estratégica de la investigación básica dentro de la práctica clínica y así conseguir un impacto positivo en los sistemas de salud mental y en la sociedad⁴⁸.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por ayudas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) FEDER (PI16/00165) y del Comisionado para las Universidades e Investigación DIUE de la Generalitat de Catalunya (2017 SGR 452).

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses. Las fuentes de financiamiento no tuvieron ninguna participación en el desarrollo de este estudio.

Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
- Thomas Insel. Transforming diagnosis [Internet]. 2013 [consultado Nov 2017]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml>.
- Cuthbert BN. The RDoC framework: Facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014;13:28–35.
- Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Toward future psychiatric nosologies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17:89–97.
- Artigas-Pallarés J, Paula-Pérez I. Unresolved issues in the DSM-5. *Rev Neurol*. 2015 Feb 25;60 Suppl 1:S95–101.
- Levy Yeyati E, Goldchuk A. Research Domain Criteria (RDoC). Political framework and content. *Vertex*. 2014;25:27–32.
- World Health Organization. International classification of diseases (ICD) [Internet]. World Health Organization; 2011 [consultado 12 feb 2017]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm>.
- Faust D, Miner RA. The empiricist and his new clothes: DSM-III in perspective. *Am J Psychiatry*. 1986 Aug;143:962–7.
- Kirk SA, Kutchins H. The selling of DSM: The rhetoric of science in psychiatry. Nueva York: Aldine de Gruyter; 1992.
- Widiger TA, Clark LA. Toward DSM-V and the classification of psychopathology. *Psychol Bull*. 2000;126:946–63.
- Cramer AOJ, Waldorp LJ, van der Maas HLJ, Borsboom D. Comorbidity: A network perspective. *Behav Brain Sci*. 2010;33(2-3):137–50.
- Vaidyanathan U, Patrick CJ, Iacono WG. Patterns of comorbidity among mental disorders: A person-centered approach. *Compr Psychiatry*. 2011;52:527–35.
- Lilienfeld SO. The Research Domain Criteria (RDoC): An analysis of methodological and conceptual challenges. *Behav Res Ther*. 2014;62:129–39.
- Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ, Kozak MJ, Garvey MA, Heinssen RK, et al. Developing constructs for psychopathology research: Research domain criteria. *J Abnorm Psychol*. 2010;119:631–9.
- Kendler KS. Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:969–73.
- McHugh PR, Paul R, Slavney PR, Phillip R. The perspectives of psychiatry. Johns Hopkins University Press; 1998. p. 332.
- Hyman SE. Revolution stalled. *Sci Transl Med*. 2012;4, 155cm11.
- McMahon FJ. Prediction of treatment outcomes in psychiatry—where do we stand? *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16:455–64.
- Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013 Dec 14;11:126.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167:748–51.
- Marder SR, Fenton W. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72:5–9.
- Carter CS, Barch DM. Cognitive neuroscience-based approaches to measuring and improving treatment effects on cognition in schizophrenia: The CNTRICS initiative. *Schizophr Bull*. 2007 Jul 17;33:1131–7.
- Staner L. Surrogate outcomes in neurology, psychiatry, and psychopharmacology. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8:345–52.
- García-Alvarez L, García-Portilla MP, González-Blanco L, Saiz Martínez PA, de la Fuente-Tomas L, Menéndez-Miranda I, et al. Biomarcadores sanguíneos diferenciales de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9:219–27.
- Meana JJ, Mollinedo-Gajate I. Biomarcadores en psiquiatría: entre el mito y la realidad clínica. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:183–4.
- Izhikevich EM. Dynamical systems in neuroscience. Cambridge, MA: MIT University Press GoupsEdu; 2007.
- Weinberger DR, Goldberg TE. RDoCs redux. *World Psychiatry*. 2014;13:36–8.
- Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14:29–37.
- Schwarz E, Tost H, Meyer-Lindenberg A. Working memory genetics in schizophrenia and related disorders: An RDoC perspective. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2016;171:121–31.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160:636–45.

Cómo citar este artículo: Vilar A, et al. Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). *Rev Psiquiatr Salud Ment* (Barc.). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>

31. Miller GA, Rockstroh B. Endophenotypes in psychopathology research: Where do we stand? *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:177-213.
32. Lilienfeld SO, Treadway MT. Clashing diagnostic approaches: DSM-ICD versus RDoC. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12:435-63.
33. Berenbaum H. Classification psychopathology research. *J Abnorm Psychol.* 2013;122:894-901.
34. Kraemer HC. Research Domain Criteria (RDoC) and the DSM. Two methodological approaches to mental health diagnosis. *JAMA Psychiatry.* 2015;3032:1163.
35. McLaren N, Franzcp M. Cells, circuits, and syndromes: A critical commentary on the NIMH research domain criteria project. *Ethical Hum Psychol Psychiatry.* 2011;13.
36. Whooley O. Nosological reflections. *Soc Ment Health.* 2014;4:92-110.
37. Yee CM, Javitt DC, Miller GA. Replacing *DSM* categorical analyses with dimensional analyses in psychiatry research. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:1159.
38. Sanislow CA, Quinn KJ, Sypher I. NIMH Research Domain Criteria (RDoC). *The Encyclopedia of Clinical Psychology.* Hoboken, NJ, EE. UU.: John Wiley & Sons, Inc; 2015. p. 1-6.
39. Mittal VA, Wakschlag LS. Research domain criteria (RDoC) grows up: Strengthening neurodevelopment investigation within the RDoC framework. *J Affect Disord.* 2017;216: 30-5.
40. Franklin JC, Jamieson JP, Glenn CR, Nock MK, Taylor & Francis Group. How developmental psychopathology theory and research can inform the research domain criteria (RDoC) Project. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2015;44: 280-90.
41. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2011;198:173-5.
42. Fang A, Hoge EA, Heinrichs M, Hofmann SG. Attachment style moderates the effects of oxytocin on social behaviors and cognitions during social rejection. *Clin Psychol Sci.* 2014;2:740-7.
43. McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: Implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis.* 2010;39:66-72.
44. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, et al., Nature Publishing Group. MAOA, maltreatment and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006;11:903-13.
45. Sonuga-Barke EJ. It's the environment stupid! On epigenetics, programming and plasticity in child mental health. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51:113-5.
46. Forero CG, Castro-Rodríguez JI, Alonso J. Towards a biopsychosocial nosology of mental illness: Challenges and opportunities for psychiatric epidemiology. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69:301-2.
47. Forero CG, Almansa J, Adroher ND, Vermunt JK, Vilagut G, de Graaf R, et al. Partial likelihood estimation of IRT models with censored lifetime data: An application to mental disorders in the ESEMeD surveys. *Psychometrika.* 2014;79: 470-88.
48. Rapado-Castro M, Pazos Á, Fañanás L, Bernardo M, Ayuso-Mateos JL, Leza JC, et al. Desarrollo profesional en investigación traslacional en neurociencias y salud mental: educación y formación dentro del Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015;8: 65-74.
49. Swartz RJ, Schwartz C, Basch E, Cai L, Fairclough DL, McLeod L, et al. The king's foot of patient-reported outcomes: Current practices and new developments for the measurement of change. *Qual Life Res.* 2011 Oct 19;20:1159-67.

Cómo citar este artículo: Vilar A, et al. Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.04.002>

5.2. ARTICULO 2: CONTENT AGREEMENT OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A REVIEW OF EIGHTEEN SELF-REPORT QUESTIONNAIRES

Vilar, A., Sánchez-Martínez, N., Blasco, M. J., Álvarez-Salazar, S., Batlle Vila, S., & G. Forero, C. (2022). Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self-report questionnaires. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/S00787-022-02056-W>



Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self-report questionnaires

Ana Vilar^{1,2} · Néstor Sánchez-Martínez³ · María Jesús Blasco^{4,5} · Samantha Álvarez-Salazar³ · Santiago Batlle Vila^{6,7} · Carlos G. Forero³

Received: 14 March 2022 / Accepted: 25 July 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

Abstract

Identifying major depression in children and adolescents is more challenging than in adults. Questionnaires are often used for screening or guiding clinical assessment. Several instruments of different lengths are used as equivalent measures in diagnostic decisions. In this paper, we explore to what extent 18 commonly used depression scales for children and adolescents explore depression clinical symptoms as established by standard DSM-5 diagnosis criteria. We analyzed scale content adequacy by examining the overlap between scale contents and consensus clinical symptoms, the diagnostic time frame for active symptom assessment, and readability for the target age group. The 18 scales encompassed 52 distinct symptoms. These scales included just 50% of clinical symptoms required for diagnosis. The content overlap was low; on average, 29% of symptoms coincide across scales. Half of the scales did not use the standard period for active symptom appraisal, and some did not include a period for assessment. The reading levels on six scales were inappropriate for the scale's target population age group. The substantial heterogeneity in defining the depressive syndrome, the low overlap among scales, different periods of a positive diagnosis, and mismatch of reading competence for detecting may lead to heterogeneity in clinical diagnoses when using different scales. Improving the content of self-report in terms of homogeneity of diagnostic criteria would lead to better diagnostic decisions and patient management.

Keywords Major depression disorder · Measurement · Scales · Symptom overlap · Children and adolescents · Diagnosis

✉ Carlos G. Forero
cgarciaf@uic.es

¹ Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

² Institut de Neuropsiquiatria I Addiccions (INAD), Hospital de Dia Infanto Juvenil Litoral Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

³ Department of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya (UIC), C/Josep Trueta S/N (Hospital Universitari General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, 08195 Barcelona, Spain

⁴ CIBER Epidemiología Y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

⁵ Health Services Research Group, IMIM- Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain

⁶ Institut de Neuropsiquiatria I Addiccions (INAD), Direcció Procés Atenció Comunitària I Programes Especials. Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

⁷ Department of Medicine and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

Introduction

Because of its early onset and prevalence, Major Depressive Disorder (MDD) can be rightly considered a disease of the youth [1]. The first onset frequently occurs during adolescence: it is estimated that up to 20% of young people have suffered an episode at 18 years old [2], and up to 30% present clinically relevant subthreshold symptoms [3]. Disorder prevalence is estimated at 2.8% for children under 13 years old [4], increasing with age from 8% in the 13–14-year-old group to 15% in 17–18-year-old [5]. The disorder is quickly recurrent in these age groups, with 40% of patients experiencing a second episode two years from the first onset [6] and 54% over the next three years [7]. These early-onset depressions persist into adulthood and show more severe clinical courses than later-onset MDDs [8], and show substantial comorbidity with internalizing and externalizing disorders [9–11], increased risk of suicide [12], and disability [13]. In younger patients, depression affects a child's emotional, cognitive, and social development. It interferes

with family relationships [14, 15], social and academic functioning, and increases the risk of early pregnancy, physical illness, and substance abuse [16–18].

Although diagnostic criteria are clear, misdiagnoses are common even after contact with health services [19–22]. The current Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [23] and International Classification of Diseases (ICD-10) [24] require, respectively: (a) fulfilling at least one of the two (DSM-5) or two of three (ICD-10) core symptoms (depressed mood, loss of interest or pleasure and fatigue, the latter according to ICD-10). A set of optional symptoms (seven symptoms in DSM-5 and eight in ICD10) must be met. In children and adolescents, the DSM-5 [25] includes irritability as one of the core criteria. A diagnosis requires active daily symptoms during the same 2-week period [26].

Despite its severe consequences and diagnostic criteria clarity, identifying and treating MDD in children and adolescents is challenging [27]. Clinical diagnosis based on the former criteria is often unfeasible outside the mental health care services. School teachers, educational counselors, or child welfare professionals are usually the first to discover behavior problems but lack the training to conduct a standard diagnostic procedure. These professionals rely on self-report questionnaires for decision-making [26]. However, questionnaires are often arbitrarily selected under the tacit and untested assumption that all depression scales are interchangeable measurements of clinical depression [28, 29]. If this assumption does not hold, the diagnoses depend on the scale used. The various measures make it impossible to generalize conclusions from studies using different scales. For clinicians, this implies that patients assessed with different scales are not directly comparable regarding diagnosis. In research, it poses a significant challenge to replicability [28, 30]. In 1993, Snaith [28] found that different scales approached psychopathology based on different definitions of depression, with a wide variation in contents, frequently emphasizing anxiety rather than mood. Snaith warned that assuming they all measure the same construct may mistakenly consider different symptoms as part of the same diagnostic entity. In 2006, Santor et al. [30] analyzed the operative definition of items across the different MDD scales in adults. They found that contents differed in typology and depth of symptom assessment even in well-known scales. In 2017, Fried [29] conducted a content analysis of 7 standard adult depression scales, concluding that the substantial heterogeneity and low overlap in contents led to an effectively different definition of the depressive syndrome across scales.

Given the spread and importance of MDD as a clinical problem in children and adolescents and the widespread use of instruments outside specialized services, comparing the construct's operationalization in self-reports is crucial. Putting contents side by side would allow an understanding

of current practice in case detection outside mental health services and, consequently, the nature of detected cases. In this study, we aim to review and analyze items' contents among widely used Depression self-report Questionnaires and Checklists for children and adolescents aged 7–17. As a first objective, we aimed to analyze the scales regarding item contents and psychological functions assessed and appraise the adequacy of scale readability and diagnostic time frame. As a second objective, we aim to quantify the degree of content overlap among scales and with consensus diagnostic symptoms established by DSM-5.

Methods

Search strategy and eligibility criteria of depression rating scales

We searched for widely used self-report assessment scales assessing unipolar major depression in children and adolescents. Eligibility criteria were: (1) self-report scales specifically developed to assess unipolar depression; (2) scales developed for children and adolescents from 7 to 17 years old. We excluded: (1) developmentally inappropriate scales including symptoms that do not agree with cognitive and social development (for example, questions on libido for young children) [31]; (2) generic scales that included a subdomain or items for the assessment of depressive symptoms; and (3) alternate forms of the original measure except when they implied an updated and substantially different scale. Scales were identified in PubMed and Psychinfo based on their frequency in the literature, inclusion in recent reviews, appearance in research trials, and clinical practice. We also hand-searched the reference lists of the systematic reviews and meta-analyses, clinical guidelines, and Internet search engines (www.google.com).

Item analysis

Two independent reviewers (CGF, AV) examined item contents. We classified the items at two levels: symptom domain and symptom type (Table 1). At the domain level, we classified the psychological process as dysfunction in six domains: Affective (mood and emotional expressions); Cognitive (thoughts and cognitive processes); Regulation /activation (affectations in drive, arousal, or energy); Social Functioning (interference in adaptation to work and social participation); Somatic (physical symptoms), and Anxious (related with anxiety expressions). We classified the manifestation at the symptom type level (see Table 1). When item content could be associated with more than one domain or type, it was classified in all of them. When an item referred to 3 different symptom types,

Table 1 Description of categories of symptomatology domain and symptom type

Symptom domain	Symptom type	Description	Item example
Affective	Mood	Euthymia or mood disturbances such as euphoria, dysphoria, irritability, depression	Feeling down, depressed, or hopeless
	Anhedonia	Inability to feel pleasure	Little interest or pleasure in doing things
	Emotion inadequacy	Flat affect or emotional lability	I feel like crying every day
Cognitive	Attention and concentration	Attention dysfunctions and psychopathology (concentration deficits, distractibility, surveillance or proprioceptive)	I found it hard to think properly or concentrate
	Memory disorders	Memory problems, difficulty remembering or recall bias	I have too much trouble remembering things
	Thoughts	Content (irrational, obsessive, delusional, suicide ideation) or process (indecision) alterations	Feeling bad about yourself—or that you are a failure or have let yourself or your family down
Regulation/activation	Motivation	Loss of motivation (includes apathy, abulia, and changes in appetite and sexual desire)	I have to push myself all the time to do my schoolwork
	Sleep	Sleep (hypersomnia, daytime sleepiness, decreased need for sleep or parasomnias)	Trouble falling asleep, staying asleep, or sleeping too much
	Activation	Changes in physical movements (increase or reduction) or energy (feeling tired or exhausted)	Moving or speaking so slowly that other people could have noticed. Or the opposite being so fidgety or restless that you have been moving around a lot more than usual
Social Functioning	Self-management	Decrease in self-care activities or daily living activities management	At night I stayed out later than I was allowed
	Academic/work	Difficulties in work or academic duties and activities	I got into trouble at school or at work
	Social	Participation in social activities	I did not want to see my friends
Somatic	Weight	Weight changes (increase or reduction)	I have gained too much weight
	Gastrointestinal	Gastrointestinal complaints without organic cause	I cannot go to the bathroom
	Skeletal muscle	Skeletal complaints without organic causes such as muscle tension	I have too many aches and pains in my muscles
	Somatic complaint	Physical discomfort without organic causes	Physical feelings of worry like headaches, butterflies, nausea, tingling, restlessness, diarrhea, shakes or tremors
Anxious	Cognitive anxiety	Cognitive manifestations of anxiety	I worried about a lot of things
	Physiological anxiety	Physical manifestations of anxiety	I feel nervous

it was considered low-quality and excluded from the classification. Classification discrepancies were discussed and resolved by a third reviewer (SB).

We assessed item quality using two different indicators. First, we analyzed language adequacy as the agreement between the reading level required to understand items and response alternatives in two categories: adequate (literacy level is less or equal to the age of the target population) and inadequate in other cases. Second, timeframe adequacy: the time required for the presence of a symptom to be considered a clinical problem according to DSM-5 and ICD-10 criteria, in three categories: too short (<2 weeks), adequate (=2 weeks), or too long (>2 weeks).

Content analysis

Content overlap among scales was analyzed following Fried's previous research [29]. First, similarly, worded items were combined within scales to avoid biasing further analyses. For instance, 'apparent sadness' and 'reported sadness' (as featured in the MADRS) counted as one distinct symptom; similarly, 'sad,' 'depressed,' and 'blue' in the CES-D collapsed into a single symptom. This procedure collapsed MADRS items from 10 to 9 different symptoms and CES-D items from 20 to 18.

In a second step, we examined item dyads across scales to determine symptom overlap (i.e., whether an item on

any scale overlapped in content with any item of any other scale). As it is impossible to determine with total objectivity whether two similarly worded symptoms measure the same behavior [29], we used a conservative approach: contents were considered equal when they were (a) similarly worded, such as "I felt miserable or unhappy" (MFQ), "I felt depressed or sad" (RADS), and "I felt down-hearted and blue" (DASS) or (b) oppositely worded, such as 'happy' (CES-DC; MDI-C) and 'sad' (DASS; RADS; RCDS; CES-DC; DSRS-C; RCADS; KADS; MDI-C; WSAS; CDI; BDI).

Following Fried [29], and in contrast with prior investigations of symptoms and scale content overlap [28, 30], we distinguished between items that addressed compound vs. specific symptoms. Recent work has shown that specific items differ in clinical and biological correlates, so they should not be combined into compound items [32]. An item addressing a specific symptom explores a definite and unambiguous symptom manifestation, whereas a compound item clusters manifestations of symptom expression. For instance, an item addressing "sleep problems" would be compound, while an item addressing the symptom "hypersomnia" would be classified as specific. Similarly, "weight increase" and "weight loss" would be specific, while "weight changes" would be compound. Specific (e.g., 'most days I do not feel like eating' in CDI) and compound (e.g., 'changes in appetite' in the BDI) symptoms overlap when one of the specific symptoms was sufficient for the compound version.

Overlap with DSM criteria

We assessed the degree of scale agreement with standard clinical diagnosis by checking whether its items were included in DSM-5 clinical criteria. The diagnosis of DSM-5 depressive disorders appraises nine global symptoms encompassing 22 distinct criteria, including an item for assessing functional impairment.

Statistical analyses

After classification, we assessed rater agreement in classifying items by symptomatology domain and type using Cohen's Kappa index. Content overlap between explored symptoms and domains was estimated using the Jaccard Index. The Jaccard Index quantifies binary data's similarity, ranging from 0 (no overlap among scales) to 1 (complete overlap). The Jaccard Index is computed as $s/(u1 + u2 + s)$, where s is the number of shared elements (either symptoms or domains) between any two scales share, and $u1$ and $u2$ are the numbers of elements that are unique to each of the two scales. Following Fried [29], we assessed the amount overlap using Evans' criteria [33] for correlation coefficient magnitude: very weak 0.00–0.19, weak 0.20–0.39, moderate 0.40–0.59, strong 0.60–0.79, and very strong 0.80–1.0. In

addition, we computed the frequency of specific vs. compound items (e.g., appetitive decrease vs. changes in appetite) per scale.

Results

The final review includes eighteen self-report scales, encompassing 530 items. Six scales are exclusively aimed at adolescents (which encompasses 138 items). Twelve scales aim at both children and adolescents (encompassing 392 items). Table 2 shows the included scales and their properties/features.

Domain analysis

Interrater consistence regarding item classification was high both for symptom types (Kappa=0.86) and domains (Affective Kappa = 0,80, Cognitive Kappa = 0.74, Regulation/Activation Kappa = 0,90; Social Functioning Kappa = 0.89; Somatic Kappa = 0.76; Anxious Kappa = 0.40). Disagreements were resolved by consensus.

Table 3 shows the overall distribution of domains. Most items referred to cognitive domain (37.3%), followed by the affective (28.2%), regulation/activation (23.2%, and functioning (6%) domains. Anxious (3.2%) and somatic (2.7%) domains were explored marginally. Four items (0.5%) could not be classified.

In comparison with DSM-5, the affective and cognitive domains were overrepresented (affective domain average 28.2% vs 13.6% in DSM; cognitive average 37.3% vs 22.7% in DSM); the regulation/activation and somatic domains were underrepresented (on regulation/activation average 23.2% vs 45.5% in DSM-; somatic average 2.7% vs 9.1% in DSM). Functioning was also underrepresented (6% vs. 9.1% in DSM). While the anxious domain is not part of DSM criteria, eleven scales explored it, on average 3.2%. Cognitive and activation/regulation domains were explored in all the scales, followed by the affective domain (not explored by DAYS). Thirteen scales (PHQ, CDI, CESDDC, DSRS, DASS, MFQ, RADS, CDS, RCADS, ADRS, DAYS, Neuro-QOL PD, PROMIS-PD) did not address the somatic domain, and seven (BDI, CESDDC, DSRS, DASS, RCADS, ADRS, KADS) did not explore functioning.

We computed instrument diagnostic accuracy as sensitivity + Specificity values in Table 2 [34]. This measure ranges from 1 (indicating random classification) to 2 (perfect classification). We found a Pearson correlation of 0.59 between this measure and scale overlap with DSM criteria, indicating a positive relationship between content and diagnostic ability.

Table 2 Included scales (by year of publication)

Scales	Year	Authors	Age range (years)	N° items	Assessment time frame	Reading level	Estimated Taking time (minutes)	Sensitivity /Specificity
Beck's Depression Inventory (BDI) [57]	1961	Beck	over 13	21	Last two weeks	5th to 6th grade	10 min	0.81/0.81[58]
Depression Self Rating Scale (DSRS) [59]	1978	Birleson	8 to 14	18	Last week	4th grade	5 min	0.85/0.64[60]
Centre for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CESD-C) [61]	1980	Weissman et al	6 to 17	20	Last week	3rd grade	5–10 min	0.76/0.71[58]
Children's Depression Scale (CDS) [62]	1983	Lang & Tisher	7 to 18	66	Not specified	The lowest	20–50 min	
Children's Depression Inventory (CDI) [63]	1985	Kovacs	7 to 15	27	Last two weeks	2nd grade	20 min	0.83/0.84 [58]
Reynolds Adolescent Depression Scale (RADS) [64]	1986	Reynolds	13 to 17	30	Last two weeks	3rd grade	10 min	0.64/0.80 [65]
The Mood and Feelings Questionnaire (MFQ) [66]	1987	Angold & Costello	7 to 17	33	Last two weeks	3rd grade	5–15 min	0.89/0.79 [67]
Weinberg Screening Affective Scale Long Form (WSAS) [68]	1988	Weinberg, Harper & Emslie	5 to 21	56	Unspecified	4th grade	5–10 min	0.78/0.78 [69]
Reynolds Child Depression Scale (RCDS) [70]	1989	Reynolds	7 to 13	30	Last two weeks	2nd grade	10–15 min	0.73/0.97 [70]
Depression and Anxiety in Youth Scale (DAYS) [71]	1994	Newcomer, Barenbaum, & Bryant	6 to 19	22	Unspecified	3rd grade	15–20 min	–
Depression anxiety stress scales (DASS) depression subscale [72]	1995	Lovibond & Lovibond	over 14	14	Last week	12th grade	10 -20 min (full scale)	0.79/0.77 [73]
Multiscore Depression Inventory for Children MDI-C [74]	1996	Berndt & Kaiser	8 to 17	79	Unspecified	2nd grade	15–20 min	0.90/0.71 [75]
Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS) [76]	2000	Chorpita, Yim, Moffitt, Umemoto & Francis	8 to 18	47	Unspecified	3rd-12 th grade	5–10 min	0.67/0.73 [77]

Table 2 (continued)

Scales	Year	Authors	Age range (years)	N° items	Assessment time frame	Reading level	Estimated Taking time (minutes)	Sensitivity /Specificity
Patient Health Questionnaire (PHQ) [40]	2001	Kroenke, Spitzer & Williams	over 13	10	Last two weeks	8th grade	5–10 min	0.90/0.86 [78]
Kutcher Adolescent Depression Scale (KADS) [79]	2003	Kutcher	12 to 17	16	Last week	6th grade	5 min	0.81/0.86 [80]
The Adolescent Depression Rating Scale (ADRS) [81]	2007	Revah-Levy, Bir-maher, Gasquet & Falissard	13 to 20	10	Last two weeks	8th grade	5–10 min	0.79/0.60/ [81]
Neuro-QOL –Pediatric Depression[82]	2014	Cella D and PROMIS Health Organization	8 to 17	16	Last week	–	5 min	–
PROMIS Pediatric Depressive Symptoms [83]	2016	PROMIS Health Organization	8 to 17	14	Last week	–	5 min	–

Table 3 Percentage of items addressing symptom domains by scale

	Affective	Cognitive	Regulation /activation	Functioning	Somatic	Anxious	Unclassified
DSM criteria	13.6%	22.7%	45.5%	9.1%	9.1%		
PHQ	20%	30%	40%	10%			
BDI	19%	47.6%	28.6%		4.8%		
CDI	29.6%	40.7%	14.8%	11.1%		3.7%	
CESD-C	35%	35%	25%			5%	
DSRS	40%	30%	25%			5%	
DASS	42.9%	35.7%	21.4%				
MFQ	15.2%	51.2%	27.3%	3%		3%	
RADS	37.5%	15.6%	3.1%	28.1%		12.5%	3.1%
RCDS	30%	43.3%	10%	3.3%	6.7%	6.7%	
CDS	25.8%	50%	12.1%	3%		4.5%	4.5%
RCADS	20%	20%	60%				
ADRS	40%	30%	30%				
KADS	25%	18.8%	43.8%		6.3%	6.3%	
MDI-C	23.4%	48.1%	14.3%	7.8%	5.2%	1.3%	
DAYS		81.8%	9.1%	9.1%			
WSAS	24.5%	32.1%	18.9%	11.3%	11.3%	1.9%	
Neuro-QOL PD	40.0%	33.3%	20%	6.7%			
18. PROMIS-PD	35.7%	28.6%	14.4%	14.3%		7.1%	
Average % across scales	28.2%	37.3%	23.2%	6%	2.7%	3.2%	0.5%

The first row indicates % individual symptoms assessed by DSM diagnostic criteria as reference

Content analysis

After collapsing contents of the 530 items across 18 scales resulted in 52 distinct depression symptoms (Fig. 1). DSM-5

criteria covered 22 of these 52 items, indicating that the instruments explored depression beyond its strict clinical definition. Overall, each of the 52 symptoms was explored a median of 5 times (Interquartile range, 3–8) across scales.

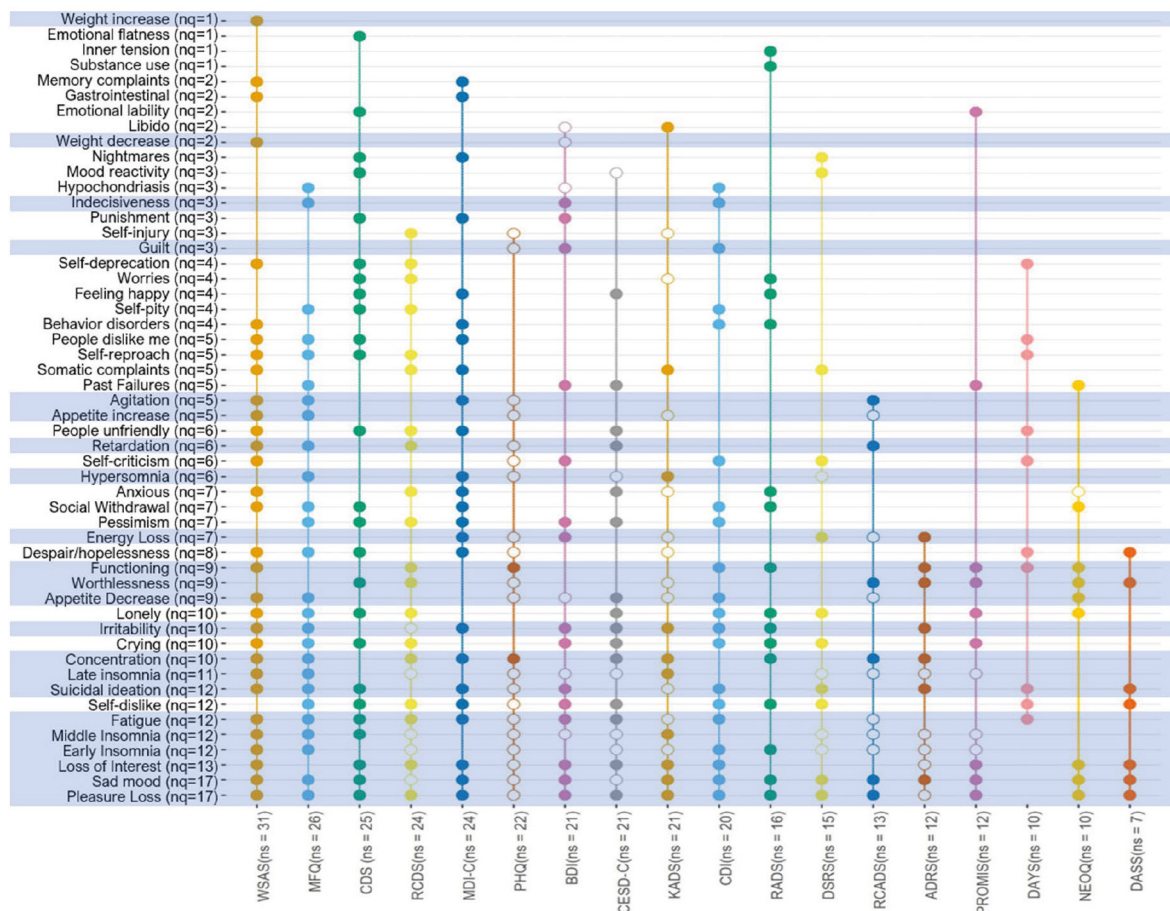


Fig. 1 Co-occurrence of 52 depression symptoms across depression rating scales. DSM criteria for clinical diagnosis are shaded. Colored circles for a symptom indicate a specific symptom, while empty circles indicate that it is a compound symptom

DSM-5 criteria “pleasure loss” and “sad mood” were the most recurrently explored symptoms, appearing on 17 scales. Fatigue and self-dislike are featured in 12 scales. Of the 52 symptoms, 4 (7.7%) appear only in just one instrument: “weight increase,” “emotional flatness,” “inner tension,” and “use of alcohol and drugs.” The DSM-5 MDD core criterion “depressed mood or irritability” is disaggregated into two: “depressed mood” was present in 17 scales, whereas “irritability” featured in 10 scales. The second DSM-5 MDD core criterion, “anhedonia,” was divided into “loss of interest” (in 13 scales) and “pleasure loss” (17 scales).

Table 4 shows the number of distinct symptoms explored by each scale, the DSM-5 criteria covered by that scale, and whether the symptoms are specific or compound items. On average, scales used 29 items covering 18 distinct symptoms, 80% specific. As for clinical coverage, 48% of symptoms coincided with DSM criteria. On average, 60% of scale items

explored DSM criteria. However, no scale explored all DSM criteria, and eight explored less than half of them. Scales covered DSM-5 items in varied extensions, from a low of 14% items (DAYS) to a high of 82% (PHQ-9). Interestingly, while most scales were composed of specific items, 91% of PHQ-9 items are compound.

Figure 1 shows the number of 22 DSM distinct criteria on each scale. The PHQ was the scale that explored the highest number of DSM-5 symptoms (18), followed by WSAS (17), KADS, and MFQ (15 symptoms explored, both). The less explored symptom was weight increase (only by one scale—WSAS), followed by weight decrease (by two scales—WSAS and BDI) and guilt and indecisiveness (by three scales—PHQ, BDI, and CDI; MFQ, BDI, and CDI, respectively). Nine of the twenty-two criteria (weight increase, weight decrease, indecisiveness, guilt, agitation, appetite increase, retardation, hypersomnia, energy loss, and functioning) were explored by less than half of the scales. Irritability

Table 4 Characteristics of symptom exploration in each scale

Scale	Scale length (<i>n</i> items)	Distinct symptoms captured	DSM-5 criteria coverage (N) (%)	% weight of DSM criteria in the scale	Specific items N (%)
PHQ	10	22	18 (82%)	86%	2 (9%)
BDI	21	21	13 (59%)	62%	15 (71%)
CDI	27	20	11 (50%)	55%	20 (100%)
CESD-C	20	21	12 (55%)	57%	15 (71%)
DSRS	18	15	8 (36%)	53%	11 (73%)
DASS	14	7	5 (23%)	71%	7 (100%)
MFQ	33	26	15 (68%)	58%	26 (100%)
RADS	30	16	5 (23%)	31%	16 (100%)
RCDS	30	24	12 (55%)	50%	19 (79%)
CDS	66	25	7 (32%)	28%	25 (100%)
RCADS	47	13	13 (59%)	100%	6 (46%)
ADRS	10	12	12 (55%)	100%	7 (58%)
KADS	16	21	15 (68%)	71%	10 (48%)
MDI-C	79	24	10 (45%)	42%	24 (100%)
DAYS	22	10	3 (14%)	30%	10 (100%)
WSAS	56	31	17 (77%)	55%	31 (100%)
PROMIS-PD	14	10	6 (27%)	60	14 (100%)
Neuro-QOL PD	16	12	8 (36%)	67%	14 (88%)
Average	29.4	18.3	48%	59.8%	80.2%

The table shows scale length, the number of distinct symptoms explored, and the % of them that were clinical DSM criteria (from a total of 22 distinct criteria). The table also shows the weight of DSM-5 clinical criteria on the scale and how many items addressed just one symptom

Symptoms capture how many of the 52 different symptoms does the scale capture; DSM criteria coverage capture how many of the 22 DSM criteria symptoms does the scale capture; specific items, rate of items that measure specific symptoms such as "weight loss" vs compound items such as "weight loss or weight gain"

symptoms appeared in just ten scales: six children-specific scales (< 12 years old), and four adolescent scales. Interest loss is the second less explored core criterion. DAYS did not explore any core criteria for a DSM diagnosis (sad/irritable mood or pleasure/interest loss).

Scale content overlap

Individual symptoms overlap among scales was estimated via the Jaccard Index, shown in Table 5. The mean overlap among all scales is 0.30, implying weak similarity between scales [33]. None of the coefficients implied moderate or substantial similarity among any pair of scales. The PHQ, RCADS, and KADS had the highest overlap value (0.59; moderate), followed by RCDS and CESD-DC (0.55; moderate). DAYS and RCADS, DAYS and PROMIS-PD, and DAYS and NEOQ showed the lowest overlap (0.05; weak). The average overlap of a given scale with the others ranged from 0.16 (DAYS) to 0.37 (PHQ). Expectedly, there was a positive correlation (0.58) between the mean Jaccard coefficient and scale length, implying that longer scales feature more varied and representative content.

Table 6 shows average and scale-by-scale overlap with symptom domain using the Jaccard Index. The average overlap across scales was 0.53 (range: 0.25–0.63), implying moderate similarity of the scales regarding the type of symptoms contents [33]. The CDS and MFQ had the highest average overlap with other scales (0.90).

Language adequacy and diagnostic timeframe

Table 2 shows scale language and diagnostic timeframe adequacy. We found that six scales (DSRS, MFQ, DASS, DAYS, WSAS, and CES-DC) had a low level of adequacy for their age group, as defined by the reading level of their target population. The time frame of assessment adequacy was inconsistent across measures. Seven scales (BDI, CDI, RCDS, RADS, MFQ, PHQ, ADRS) used an adequate timeframe, six (DSRS, CESDC, DASS, KADS, Neuro-QOL PD, PROMIS-PD) were too short, and five scales (CDS, RCADS, MDIC, DAYS, and WSAS) did not specify any timeframe.

Table 5 Overlap of item contents between-scales (values are proportion overlap as indicated by Jaccard Index)

	PHQ	BDI	CDI	CESD-C	DSRS	DASS	MFQ	RADS	RCDS	CDS	RCADS	ADRS	KADS	MDI	DAYS	WSAS	PROMIS PD	NeuroQOL PD
PHQ	1.0																	
BDI	0.39	1.0																
CDI	0.35	0.52	1.0															
CESD-C	0.39	0.40	0.37	1.0														
DSRS	0.37	0.33	0.30	0.38	1.0													
DASS	0.32	0.22	0.23	0.17	0.22	1.0												
MFQ	0.45	0.42	0.48	0.52	0.32	0.18	1.0											
RADS	0.19	0.16	0.38	0.37	0.24	0.15	0.27	1.0										
RCDS	0.39	0.29	0.38	0.55	0.30	0.19	0.43	0.38	1.0									
CDS	0.24	0.28	0.32	0.35	0.29	0.28	0.38	0.24	0.44	1.0								
RCADS	0.59	0.26	0.18	0.36	0.27	0.18	0.39	0.16	0.32	0.15	1.0							
ADRS	0.48	0.32	0.28	0.32	0.35	0.36	0.27	0.27	0.38	0.19	0.47	1.0						
KADS	0.59	0.35	0.24	0.40	0.33	0.27	0.38	0.23	0.45	0.24	0.48	0.50	1.0					
MDI-C	0.31	0.29	0.29	0.36	0.26	0.24	0.35	0.29	0.30	0.40	0.19	0.24	0.36	1.0				
DAYS	0.23	0.15	0.20	0.11	0.14	0.21	0.20	0.08	0.21	0.30	0.05	0.10	0.11	0.21	1.0			
WSAS	0.43	0.30	0.38	0.41	0.28	0.15	0.50	0.31	0.49	0.33	0.33	0.30	0.41	0.45	0.28	1.0		
PROMIS-PD	0.31	0.27	0.28	0.38	0.35	0.27	0.27	0.27	0.38	0.28	0.32	0.50	0.27	0.09	0.05	0.26	1.0	
NeuroQOL-PD	0.23	0.19	0.30	0.29	0.14	0.31	0.20	0.30	0.26	0.21	0.21	0.29	0.24	0.17	0.05	0.24	0.47	1.0
Average Scale	0.37	0.30	0.32	0.36	0.29	0.23	0.35	0.25	0.36	0.29	0.29	0.33	0.35	0.28	0.16	0.34	0.29	0.24
Symptom Overlap																		

The last row displays average overlap between scale and the remaining scales
Average symptom overlap across scales = 0.30

Table 6 Overlap of symptom contents between-scales (values are proportion overlap as indicated by Jaccard Index)

	PHQ	BDI	CDI	CESD-C	DSRS	DASS	MFQ	RADS	RCDS	CDS	RCADS	ADRS	KADS	MDI	DAYS	WSAS	PROMIS	NeuroQOL	
																	PD	PD	
PHQ	1.0																		
BDI	0.60	1.0																	
CDI	0.64	0.50	1.0																
CESD-C	0.70	0.55	0.73	1.0															
DSRS	0.50	0.50	0.55	0.60	1.0														
DASS	0.50	0.50	0.40	0.44	0.38	1.0													
MFQ	0.64	0.50	0.82	0.90	0.55	0.40	1.0												
RADS	0.58	0.36	0.62	0.54	0.29	0.36	0.62	1.0											
RCDS	0.55	0.42	0.58	0.64	0.60	0.30	0.73	0.54	1.0										
CDS	0.55	0.55	0.90	0.80	0.60	0.44	0.90	0.54	0.64	1.0									
RCADS	0.88	0.67	0.55	0.78	0.56	0.57	0.70	0.50	0.60	0.60	1.0								
ADRS	0.75	0.75	0.60	0.67	0.63	0.67	0.60	0.42	0.50	0.67	0.86	1.0							
KADS	0.60	0.45	0.50	0.70	0.67	0.33	0.64	0.46	0.89	0.55	0.67	0.56	1.0						
MDI-C	0.67	0.43	0.69	0.62	0.58	0.33	0.69	0.53	0.62	0.62	0.58	0.50	0.54	1.0					
DAYS	0.22	0.22	0.30	0.20	0.25	0.17	0.30	0.17	0.33	0.33	0.25	0.29	0.22	0.25	1.0				
WSAS	0.53	0.53	0.56	0.50	0.47	0.27	0.56	0.44	0.50	0.50	0.47	0.40	0.44	0.80	0.20	1.0			
PROMIS-PD	0.40	0.40	0.60	0.50	0.30	0.67	0.60	0.55	0.50	0.67	0.44	0.50	0.40	0.38	0.29	0.31	1.0		
NeuroQOL-PD	0.60	0.45	0.80	0.55	0.50	0.50	0.64	0.58	0.42	0.70	0.50	0.56	0.33	0.67	0.22	0.53	0.56	1.0	
Average Scale Content Overlap	0.58	0.49	0.61	0.61	0.50	0.43	0.63	0.48	0.55	0.62	0.60	0.58	0.53	0.56	0.25	0.47	0.47	0.51	

The last row displays average overlap between scale and the remaining scales

Average symptom content overlap across scales = 0.53

Discussion

In this study, we reviewed the contents of 18 widely used self-report scales for assessing depression in children and adolescents. Our results show substantial differences among questionnaires when exploring symptoms. On average, scale explored 50% of DSM clinical criteria, and inter-scale content overlap was low. Moreover, half of the reviewed scales did not use the standard time frame for appraising active symptomatology. Results imply widespread self-reports do not fully explore depression as the clinical entity established by standard diagnostic systems.

These results must be read considering the following limitations. First, we focused only on self-reported instruments because they do not require specific training. We did not explore observational scales, clinical checklists, or external observers' use of the included scales. However, previous literature has shown that children and adolescents are the most reliable informants on their internalizing problems because parents or teachers perceive clinically significant depression to a lesser extent [35, 36]. Secondly, we specifically chose these eighteen scales, among the most cited and recommended for assessing depression in children and adolescents. Numerous assessment instruments exist for assessing child behavior and mental health, so it is essential to note that results are not directly generalizable to other questionnaires. We do not intend to invalidate scales for depression assessment purposes but to point out that contents might be a source of losses in diagnostic accuracy. Thirdly, the purposes of a scale are not just diagnostic. The severity assessment is helpful for patient management. A high score on an instrument because cognitive and attribution styles can predict future depressed mood [37]. However, a child who does not comply with compulsory mood or anhedonia criteria would exclude a clinical diagnosis. Thus, a scale must explore the MDE diagnostic criteria to justify clinical decisions with a particular score. Finally, we did not address other psychometric properties, such as reliability or diagnostic validity evidence. While it is possible to compare scale reliability or indicators of other sources of validity evidence quantitatively, doing so would require vastly different analytic approaches.

This study also has some strengths. First, the study emphasizes specific symptom classification rather than compound symptoms. Thus, we could better investigate how specific expressions of compound clinical symptoms are explored. Such an approach is critical when exploring symptom frequency or responsiveness to treatments. Finally, using a high-agreement content classification, our approach provided a quantitative value of content overlap among different questionnaires.

Consistent with prior [28–30], we found considerable differences across scales in item content (typology and depth of assessment). The way the questionnaires operationalized symptoms varied considerably. Different scales approach depression based on vastly different definitions of depression syndrome. As Snaith [28] and Fried [29] already pointed out, scales reflect the diversity of clinical opinions regarding what depression is, thus having different nomological limits regarding what is being measured, how we measure it, and, more importantly, the relationships with external phenomena [38]. Following previous literature [29, 32], we differentiated between specific symptoms because compound symptoms may overlook construct properties. Specific items are essential for clinical management. For example, in the specific case of sleep problems, it has been found that maintenance insomnia symptoms are more strongly associated with suicidal ideation [39]. This information can be overlooked if these symptoms form a compound item. Future research on new diagnostic instruments might benefit from an empirical approach to content analyses, for instance, clustering item contents groups using categorical factor analysis. Such a study would add valuable information for clinicians and researchers. However, standard diagnostic manuals, such as DSM5 and ICD-10, define consensus nosology of clinical depression. The correlation between content overlap with DSM criteria and diagnostic accuracy indicates a clear relationship between content variety and diagnostic validity. It must be noted that sensitivity and specificity values in Table 2 are to be interpreted with caution, as they report Sensitivity and Specificity from a single study. A diagnostic accuracy meta-analytic approach would convey a complete overview of the diagnostic properties of individual instruments.

Despite the use of compound items, the PHQ was the only questionnaire that explored specific DSM-5 symptoms using the precise time frame for establishing an active case of depression [40]. Arguably, no other instrument is as close to the standard definition of depression. The PHQ9 has shown excellent performance as a screening tool for depression in adolescents [41] using structured psychiatric interviews. This finding is repeated in different languages and cultures, evidence of the stability of the PHQ9 measures of depression as a clinical disorder.

Screening tools for child and adolescent depression have been scarcely investigated [22]. Roseman et al. [22] found that screening with self-reported questionnaires overestimates these populations' clinical diagnosis of depressive disorders. Major depression is involved in the misdiagnosis of different childhood disorders, such as autism spectrum disorders [42, 43], bipolar disorders [44, 45], and ADHD [46]. Given the burden of depression, we expected that recommended instruments for depression screening would emphasize assessing clinical DSM criteria. However, consistent

with prior studies [28], this was not the case: on average, the reviewed instruments included just 50% of DSM clinical symptoms. Since different scales capture various aspects of depression, patients assessed with different instruments cannot be compared regarding the symptoms even though they achieve similar scores. This incomparability does not just involve that the instrument of choice for diagnosis ends in diagnostic errors [28–30, 47], but that these errors are different when using different scales. The heterogeneity in contents of depressive measures may threaten the generalizability and replicability of depression research. It can also impede case detection and the study of treatment outcomes.

A striking result was that impaired functioning, a necessary criterion to establish a diagnosis of depressive episode according to DSM criteria, was absent in seven scales (39%). Functioning is a critical element of child and adolescent depression. In a recent meta-analysis, Brunelle, Abdulle, and Gorey (2020) [48] found that students with learning disabilities showed a higher probability of depression. Hughes, Gunolle, and Watson (2011) [49] reported poorer emotional functioning and impaired emotion regulation in 9–15 years-old patients. Depression also negatively affects executive functions [50] and social functioning during these ages. Also, bidirectional relationships between depression symptoms and functioning [51]. When followed in time, social and academic functioning and depressive symptoms predict each other. Considering the crucial role of functioning impairment as a predictor and consequence of depression symptoms, the sparse representation of this domain could involve misdiagnosis.

However, other scale characteristics may hinder their usefulness for screening purposes. A substantial number of scales specified inadequate symptom timeframes. Using shorter periods would imply higher sensitivity but at the cost of higher false-positive rates and thus, overdiagnosis. Also, six scales disagreed with the target population's age regarding the required reading level of the items. Mental health problems have been related to lower language competence [52–54]. Thus, inappropriate wording for the target age group could threaten the reliability of the information collected by the scale in depressed children.

Ideally, screening tools should avoid unnecessary assessments, overdiagnosis, and overtreatment. Diagnosis during childhood and adolescence drastically changes treatment selection. Overdiagnosis would lead more children to the adverse effects of medications, even if they did not experience benefits from screening [55]. In the same way, a false negative diagnosis could lead to a worsening prognosis (in terms of recurrence, morbidity, and disability) and increase the potential risk of suicide. The use of inadequate screening tools would imply inefficient resource management in a mental health care system that struggles to provide adequate care for children and adolescents. Screening tools must be

accurate enough to identify cases and rule out non-cases. Child welfare professionals, primary health care providers, teachers, or educational counselors work directly with children and adolescents. Thus, they are often the first professionals to detect depression and should count on the training, tools, and support necessary to identify children and youth's mental or behavioral health needs at the earliest possible.

An important aspect to consider when selecting a screening instrument is the actual prevalence in the target population. As prevalence affects predictive values, this is critical for non-mental health professionals. An inadequate instrument selection for mass screening in schools would potentially result in many false positives. We would advise multiphasic screening after suspicion of disorder with a particular instrument in this context. Better still, a brief structured interview, feasible for non-mental health professionals, could be used for better clinical orientation after a positive screening value. For instance, the National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV) [56] using DSM criteria could be a good instrument. Another possibility when the use of long instruments is a barrier for practitioners would be modern psychometric developments based on adaptive testing using Item Response Theory using long item banks covering DSM criteria. If the item bank was highly correlated with DSM diagnosis, adaptive testing would allow the use of shorter assessments without sacrificing content validity.

Considering our results, we propose some general recommendations for developing instruments for MDE screening in children and adolescents:

1. Prioritize the inclusion of clinical criteria for improved diagnostic accuracy.
2. Include irritable mood as a core symptom of MDE diagnostic criteria in children.
3. Include functioning contents in child and adolescent depression.
4. Use the standard two-week time frame for better appraisal of active MDE symptomatology.
5. Adjust reading and content adequacy to age group
6. Incorporate specific items to gain information on critical clinical information
7. Avoid item contents that screen for other disorders unless they are cross-cutting symptoms.

In conclusion, our results showed that self-report scales for assessing depression in children and adolescents do not explore depression, defined as the consensus clinical entity in standard diagnostic systems. Better screening using adequate self-reports will need to use adequate tools for a clear separation of what is and what is not depression, primarily when used by professionals without specific training in mental health. Improving self-report content

regarding diagnostic criteria homogeneity will improve diagnostic decisions and patient management.

Funding The following grants supported this work: Carlos III Health Institute (ISCIII) FEDER (PI16/00165), and DIUE Commissioner for Universities and Research of the Generalitat de Catalunya (2017 SGR 452).

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest. The funding sources were not involved in the development of this study.

References

- Weersing VR, Jeffreys M, Do M-CT, et al. Evidence base update of psychosocial treatments for child and adolescent depression. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2017; 46: 11–43.
- Thapar A, Collishaw S, Pine DS et al (2012) Depression in adolescence. *Lancet* (London, England) 379:1056–1067
- Ryan N (2005) Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet* 366:933–940
- Jane Costello E, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 0: 061024022229003
- Merikangas KR, He J, Burstein M et al (2010) Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the national comorbidity survey replication-adolescent supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:980–989
- Kovacs M (1996) Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:705–715
- McCauley E, Myers K, Mitchell J et al (1993) Depression in young people: initial presentation and clinical course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:714–722
- Dunn V, Goodyer IM (2006) Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: Psychiatric outcome in early adulthood. *Br J Psychiatry* 188:216–222
- Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ et al (2009) Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry* 66:764
- Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM et al (2005) Subthreshold depression in adolescence and mental health outcomes in adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 62:66–72
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE et al (2003) Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:709
- Hawton K, van Heeringen K (2009) Suicide. *Lancet* 373:1372–1381
- Gore FM, Bloem PJN, Patton GC et al (2011) Global burden of disease in young people aged 10–24 years: A systematic analysis. *Lancet* 377:2093–2102
- Birmaher B, Arbelaez C, Brent D (2002) Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 11(619–37):x
- Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR et al (2003) Psychosocial functioning of young adults who have experienced and recovered from major depressive disorder during adolescence. *J Abnorm Psychol* 112:353–363
- Fergusson DM, Woodward LJ (2002) Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 59:225–231
- Keenan-Miller D, Hammen CL, Brennan PA (2007) Health outcomes related to early adolescent depression. *J Adolesc Heal* 41:256–262
- Weissman MM, Wolk S, Goldstein RB et al (1999) Depressed adolescents grown up. *JAMA* 281:1707–1713
- Kataoka SH, Zhang L, Wells KB (2002) Unmet need for mental health care among U.S. children: variation by ethnicity and insurance status. *Am J Psychiatry* 159:1548–1555
- Wu P, Hoven CW, Cohen P et al (2001) Factors associated with use of mental health services for depression by children and adolescents. *Psychiatr Serv* 52:189–195
- Leaf PJ, Alegria M, Cohen P et al (1996) Mental health service use in the community and schools: results from the four-community MECA Study. Methods for the epidemiology of child and adolescent mental disorders study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:889–897
- Roseman M, Kloda LA, Saadat N et al (2016) Accuracy of depression screening tools to detect major depression in children and adolescents: a systematic review. *Can J Psychiatr* 61:746–757
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013
- World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). World Health Organization
- Vegni E, Kenny DT, Smorti M, et al. Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments. *Front Psychol* | www.frontiersin.org 2019; 1: 543.
- Puura K, Tamminen T, Almqvist F et al (1997) Should depression in young school-children be diagnosed with different criteria? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 6:12–19
- Reddy LA, Richardson L (2006) School-based prevention and intervention programs for children with emotional disturbance. *Educ Treat Child* 29:379–404
- Snaith P (1993) What do depression rating scales measure? *Br J Psychiatry* 163:293–298
- Fried EI (2017) The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. *J Affect Disord* 208:191–197
- Santor DA, Gregus M, Welch A (2006) Focus article: eight decades of measurement in depression. *Meas Interdiscip Res Perspect* 4:135–155
- Simmons M, Wilkinson P, Dubicka B (2015) Measurement Issues: Depression measures in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health* 20:230–241
- Fried EI, Nesse RM (2015) Depression sum-scores don't add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Med* 13:72
- Evans JD (1996) *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*. Pacific Grove, CA
- Power M, Fell G, Wright M (2013) Principles for high-quality, high-value testing. *BMJ Evidence-Based Med* 18:5–10
- Jaureguizar J, Bernaras E, Garaigordobil M (2017) Child depression: prevalence and comparison between self-reports and teacher reports. *Spanish J Psychol* 20:E17
- Eg J, Bilenberg N, Costello EJ et al (2018) Self- and parent-reported depressive symptoms rated by the mood and feelings questionnaire. *Psychiatry Res* 268:419–425
- Pearson RM, Heron J, Button K et al (2015) Cognitive styles and future depressed mood in early adulthood: the importance of global attributions. *J Affect Disord* 171:60–67
- Borsboom D, Mellenbergh GJ, Van Heerden J (2004) The concept of validity. *Psychol Rev* 111:1061–1071

39. Perlis ML, Grandner MA, Brown GK et al (2016) Nocturnal wakefulness as a previously unrecognized risk factor for suicide. *J Clin Psychiatry* 77:e726–e733
40. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB (2001) The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 16:606–613
41. Richardson LP, McCauley E, Grossman DC et al (2010) Evaluation of the patient health questionnaire (PHQ-9) for detecting major depression among adolescents. *Pediatrics* 126:1117
42. Aggarwal S, Angus B (2015) Misdiagnosis versus missed diagnosis: diagnosing autism spectrum disorder in adolescents. *Australas Psychiatry* 23:120–123
43. Henry CA, Nowinski L, Koesterer K et al (2014) Low rates of depressed mood and depression diagnoses in a clinic review of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24:403–406
44. Chilakamarri JK, Filkowski MM, Ghaemi SN (2011) Misdiagnosis of bipolar disorder in children and adolescents: a comparison with ADHD and major depressive disorder. *Ann Clin psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr* 23:25–29
45. Bhargava Raman RP, Sheshadri SP, Janardhan Reddy YC et al (2007) Is bipolar II disorder misdiagnosed as major depressive disorder in children? *J Affect Disord* 98:263–266
46. Merten EC, Cwik JC, Margraf J et al (2017) overdiagnosis of mental disorders in children and adolescents (in developed countries). *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 11:5
47. Zimmerman M, Martinez JH, Friedman M et al (2012) How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? *J Clin Psychiatry* 73:1287–1291
48. Brunelle K, Abdulle S, Gorey KM (2019) Anxiety and depression among socioeconomically vulnerable students with learning disabilities: exploratory meta-analysis. *Child Adolesc Soc Work J* 37:359–367
49. Hughes EK, Gullone E, Watson SD (2011) Emotional functioning in children and adolescents with elevated depressive symptoms. *J Psychopathol Behav Assess* 33:335–345
50. Favre T, Hughes C, Emslie G, et al. Executive functioning in children and adolescents with major depressive disorder. 2008; 15: 85–98. 101080/09297040802577311
51. Verboom CE, Sijtsema JJ, Verhulst FC et al (2014) Longitudinal associations between depressive problems, academic performance, and social functioning in adolescent boys and girls. *Dev Psychol* 50:247–257
52. Beitchman JH, Wilson B, Johnson CJ et al (2001) Fourteen-year follow-up of speech/language-impaired and control children: psychiatric outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:75–82
53. Conti-Ramsden G, Botting N (2008) Emotional health in adolescents with and without a history of specific language impairment (SLI). *J Child Psychol Psychiatry* 49:516–525
54. Herman KC, Lambert SF, Reinke WM et al (2008) Low academic competence in first grade as a risk factor for depressive cognitions and symptoms in middle school. *J Couns Psychol* 55:400–410
55. Thombs BD, Coyne JC, Cuijpers P et al (2012) Rethinking recommendations for screening for depression in primary care. *CMAJ* 184:413–418
56. Shaffer D, Fisher P, Lucas CP et al (2000) NIMH diagnostic interview schedule for children version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:28–38
57. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561–571
58. Stockings E, Degenhardt L, Lee YY et al (2015) Symptom screening scales for detecting major depressive disorder in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of reliability, validity and diagnostic utility. *J Affect Disord* 174:447–463
59. Birlerson P (1978) A self-rating scale for depressive disorder in childhood. University of Edinburgh
60. Sonnyby K, Skordas K, Vadlin S, et al. (2021) Psychometric validation of two versions of the adolescent depression self-rating scale (DSRS-A and DSRS-A Screener). *Nord J Psychiatry* 1–10
61. Weissman MM, Orvaschel H, Padian N (1980) Children's symptom and social functioning self-report scales. Comparison of mothers' and children's reports. *J Nerv Ment Dis* 168:736–740
62. Lang M, Tisher M. Children's depression scale. Melbourne: Australian Council for Educational Research
63. Kovacs M (1985) The children's depression inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 21:995–998
64. Reynolds WM (1986) Reynolds adolescent depression scale. Odessa, FL
65. Osman A, Gutierrez PM, Bagge CL et al (2010) Reynolds adolescent depression scale—second edition: a reliable and useful instrument. *J Clin Psychol* 66:1324–1345
66. Costello EJ, Angold A (1988) Scales to assess child and adolescent depression: checklists, screens, and nets. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:726–737
67. Eyre O, Bevan Jones R, Agha SS et al (2021) Validation of the short Mood and Feelings Questionnaire in young adulthood. *J Affect Disord* 294:883–888
68. Weinberg WA, Emslie GJ (1988) Weinberg screening affective scales (WSAS and WSAS-SF). *J Child Neurol* 3:294–296
69. Carlson GA, Cantwell DP (1982) Diagnosis of childhood depression: a comparison of the weinberg and DSM-III Criteria. *J Am Acad Child Psychiatry* 21:247–250
70. Reynolds WM (1989) Reynolds child depression scale. Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources
71. Newcomer PL, Barenbaum EM, Bryant BR (1994) Depression and anxiety in youth scale. Austin, TX : Pro-Ed
72. Lovibond S (1995) PF. PF of A. Manual for the depression anxiety stress scales. Sydney, N.S.W. : Psychology Foundation of Australia
73. Tran TD, Tran T, Fisher J (2013) Validation of the depression anxiety stress scales (DASS) 21 as a screening instrument for depression and anxiety in a rural community-based cohort of northern Vietnamese women. *BMC Psychiatry* 13:24
74. David J, Berndt D (1996) Multiscore depression inventory for children (MDI-C). Los Angeles, CA: Western Psychological Services
75. Cuijpers P, Boluijt P, Van Straten A (2008) Screening of depression in adolescents through the Internet : sensitivity and Specificity of two screening questionnaires. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17:32–38
76. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C et al (2000) Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: a revised child anxiety and depression scale. *Behav Res Ther* 38:835–855
77. Ebesutani C, Bernstein A, Nakamura BJ et al (2010) A Psychometric analysis of the revised child anxiety and depression scale—parent version in a clinical sample. *J Abnorm Child Psychol* 38:249–260
78. Allgaier A-K, Pietsch K, Frühe B et al (2012) Screening for depression in adolescents: validity of the patient health questionnaire in pediatric care. *Depress Anxiety* 29:906–913
79. Brooks SJ, Krulewicz SP, Kutcher S (2003) The Kutcher adolescent depression scale: assessment of its evaluative properties over the course of an 8-week pediatric pharmacotherapy trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:337–349
80. LeBlanc JC, Almudevar A, Brooks SJ et al (2002) screening for adolescent depression: Comparison of the Kutcher adolescent depression scale with the Beck depression inventory. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 12:113–126

81. Revah-Levy A, Birmaher B, Gasquet I et al (2007) The adolescent depression rating scale (ADRS): a validation study. *BMC Psychiatry* 7:2
 82. Lai JS, Nowinski C, Victorson D et al (2012) Quality-of-life measures in children with neurological conditions: pediatric neuro-QOL. *Neurorehabil Neural Repair* 26:36
 83. Kaat AJ, Kallen MA, Nowinski CJ et al (2020) PROMIS® pediatric depressive symptoms as a harmonized score metric. *J Pediatr Psychol* 45:271–280
- Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

5.3. ARTÍCULO 3: PREVALENCE OF DEPRESSION SYMPTOMS IN THE GENERAL POPULATION WITH FULLY STRUCTURED INTERVIEW WITH SKIPS VS UNCONDITIONAL SEQUENTIAL ASSESSMENT: IMPLICATIONS FOR CLINICAL AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY STUDIES.

Vilar, A., Recoder, S., Álvarez-Salazar, S., Piqueras-Marques, J., Batlle Vila, S., Forero, C. G. (2022). Prevalence of depression symptoms in the general population with fully structured interview with skips vs unconditional sequential assessment: implications for clinical and psychiatric epidemiology studies. (Enviado a la revista *Journal of Affective Disorders*).

El material suplementario del presente artículo se puede encontrar en el ANEXO 1

PREVALENCE OF DEPRESSIVE SYMPTOMS IN THE GENERAL POPULATION WITH A FULLY STRUCTURED INTERVIEW WITH SKIPS VS. UNCONDITIONAL SEQUENTIAL ASSESSMENT: IMPLICATIONS FOR CLINICAL AND PSYCHIATRIC EPIDEMIOLOGY STUDIES

Ana Vilar^{1,2}, Silvia Recoder³, Samantha Álvarez-Salazar⁵, Jorge Piqueras-Marques⁵, Santiago Batlle Vila⁴, Carlos García Forero^{5*}

¹ Department of Experimental and Health Sciences, Pompeu Fabra University (UPF), Barcelona, Spain.

² Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital de Dia InfantoJuvenil Litoral Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain.

³ Department of Psychology, Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona, Spain

⁴ Institut de Neuropsiquiatria I Addiccions (INAD), Direcció Procés Atenció Comunitària I Programes Especials. Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

⁵ Department of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona, Spain

*Correspondence author: Carlos García Forero

Address: C/Josep Trueta s/n (Hospital Universitari General de Catalunya) 08195 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

Tel. +34 93 504 20 00; Fax; e-mail address: cgarciaf@uic.cat

Abstract

Background: Consensus approach to mental health in psychiatry is based on a categorical disorder-based diagnosis. Highly structured interviews implement this approach in decision algorithms where each symptom is explored conditional on previous ones, the so-called skip-logic. Thus, this method overlooks certain symptoms which impedes knowing the unconditional frequency of all the symptoms.

Aims: To compare the estimated frequency of depressive symptomatology and Major Depressive Episode in the population using a fully structured interview with skip-logic algorithm vs. unconditional sequential assessment of each symptom.

Method: Cross-sectional study on a general adult sample of 2005 people, representative of the Spanish population. Participants responded a self-administered online version of the WHO-Composite International Diagnostic Interview (CIDI) 3.0. MDE and individual symptom prevalence and their standard error were estimated using two methods: skip-logic and sequential assessment. Disorder and symptom association was studied computing odds ratios, and 95% CIs confidence. Symptom inter-correlations in both conditions and self-perceived mental health according to the number of symptoms was analyzed.

Results: Skip-logic algorithm detected only 25% of the cases detected by sequential assessment (102 vs 407cases). Expectedly, core symptoms sadness and anhedonia were more associated with MDE diagnosis in skip-logic than in sequential assessment; the remaining symptoms showed higher association with diagnosis in sequential assessments. Sadness and concentration problems obtained the highest associations with impairment. More than 50% cases with over five positive symptoms perceived their mental health to be between good to and excellent.

Limitations: A self-administered version of CIDI has been used. An online panel interview has been conducted. An analysis by gender has not been performed.

Conclusions: The method used to assess depression is an important consideration when aiming to establish prevalence estimates. The introduction of an algorithmic diagnosis implies a significant loss of cases and results in the detection of fewer symptom profiles. Patient insight is a relevant aspect to consider, as it can affect their perception

Key words: Composite International Diagnostic Interview, Major Depression Episode, algorithm diagnoses, unconditional sequential assessment, symptoms prevalence

Background

Major depressive disorder (MDD) is a common psychiatric disorder that severely limits psychosocial functioning and decreases the quality of life (1). Despite the amount of research, some questions remain unresolved: genetic studies have failed to identify reliable loci associated with the diagnosis of depression (2–5) or response to treatment (6), and antidepressants do not work above placebo for most patients (7–9). The diagnostic entity itself has been questioned: unlikely critics of consensus diagnostic systems, such as the American Psychiatric Association, informed of low validity for the diagnosis of depression during the field trials of the last installment of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (11).

The need for the validity of a diagnosis is paramount in most applications. However, in the case of psychiatric epidemiology, case identification is critical when coming to valid and comparable estimates of disorders among populations (12). The significance of these estimates and our understanding of the prevalence and burden of such disorders will depend on the validity and reliability of case identification tools, which in most cases may differ greatly depending on subtle changes in contents (12,13). When conducting diagnoses, psychiatric epidemiology studies have adhered to the standard Feigherian categorical nosology (14), focusing on disorders established by consensus diagnostic systems such as the DSM. As a method for diagnosis, the consensus methodology since 1980 has been based on structured interviews that lay interviewers can conduct without needing clinical training (15). The most widespread interview system to assess clinical disorders according to DSM and ICD definitions has been the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) (16). CIDI is a fully structured psychiatric interview designed to be administered by lay interviewers. In CIDI, the presentation of each question is conditioned to the person's previous responses, the so-called skip logic. Thus, the presence or absence of specific symptoms leads to branching the decision algorithm. Diagnosis does not require a complete assessment of all symptoms, as long as stopping criteria may decide on a complete assessment. Therefore, it is impossible to know the actual population frequency of individual symptoms since not all questions are asked to all people.

In the case of major depressive episode (MDE), the algorithms leading to symptom assessment depend on an initial screening of core depressive symptoms, namely sadness/depressed mood and anhedonia/lack of interest. All depressive symptoms (including core symptoms) are assessed if the screening is positive. If core symptoms are negative, a negative diagnosis is established. Suppose at least one of the core symptoms is positive. In that case, the interview proceeds until the minimum number of symptoms required for MDE diagnosis is reached (i.e., five), establishing a positive diagnosis. Notice that once the algorithm reaches this minimum, the algorithm stops, which involves incomplete assessment of symptoms in positive cases but full assessment in negative cases. Upon negative responses to nuclear symptoms, the algorithm stops asking for remaining symptoms, and MDE diagnosis is dismissed.

An additional problem is that CIDI does not assess symptom severity, which may result in diagnostic errors at all symptom levels. Thus, if a subject responds negatively to screening, the

interviewer skips the remaining questions that explore the rest of the symptoms linked to the diagnosis of MDE. Previous meta-analyses (15–18) found that the odds of diagnosing MDD with CIDI increased less compared to semi-structured interviews (21)), resulting in more people being classified as positive at lower symptom severity levels and fewer at higher levels. Such a result implies that CIDI is more likely to identify people with mild depressive symptoms but less likely to identify people with more severe symptoms. Also, previous studies indicate that less than five DSM symptoms are usually clinically meaningful, as they are associated with functional impairment, mental and physical comorbidities, and an increased risk of future MDE-like episodes (20,21).

Structured interviews are based on the number of reported symptoms reported to classify individuals with different symptoms into an undifferentiated category as healthy or depressed. Under this procedure, all symptoms are considered identical representations of severity, and the main focus is on the number of symptoms, not their type (22). Clinical assessment proceeds differently: specific symptoms guide decision-making and patient management.

CIDI assessment assumes the validity of categorical systems and makes it impossible to analyze complete symptom patterns. Based on this method and research results are only valid under the assumption that MDE is a unique condition and symptoms are interchangeable and equally good indicators of depression (23).

There is little evidence about symptom prevalence when using structured interviews. However, authors have suggested substantial benefits to analyzing depressive symptoms individually (24–27). Evidence using a psychometric approach that evaluates complete symptom patterns suggests that depression can be conceptualized as a dimensional construct (28–31). There is also evidence to suggest the need to analyze symptoms individually since symptoms differ from each other in their associations with demographic variables and personality traits (24), risk factors (32), stressful life events (33–36), genetic polymorphisms (37–39), and impaired psychosocial functioning (22). However, these studies assess a limited number of symptoms, often from questionnaire data.

The aim of this study is to compare the prevalence of depressive symptoms and positive MDE in the general population using the algorithmic skip-logic versus a sequential procedure where all persons are assessed for all symptoms. We also aim to assess whether using skip logic affects the estimated association among symptoms in the general population.

Methods

This study is based on the results of the BIOVAL-D project (Exp: PI16/00165), a cross-sectional online survey in a panel sample of Spanish non-institutionalized population sample (> 18 years old). The panel sample was representative regarding geographical areas, sex, age, and income level. The full project details can be found elsewhere (42), and a summary is presented next.

Participants

Data was collected from a secure panel data vendor. Panel participants were recruited in private households who were offered participation using random sampling from a comprehensive list of phone numbers (both landlines and mobiles). Upon consent to the call, a brief interview is conducted to select households that ensure that the panel does not differ from the composition of the Spanish population 2011 census in terms of sex, age, geographical area, and sociodemographics. Upon accepting participation, a brief interview is conducted with each household member to assess sociodemographic, economic, and other individual data.

An N=2005 stratified multistage (3 stages: municipalities stratified by 17 autonomous communities; census tract selected according to municipality size and randomly selected persons from census tract). Participants were selected within the panel by sampling region and offered to participate to census regions to participants as a random sample of the panel so that the sample of 2005 participants, 971 (48.5%) of which were males and the remaining 1034 (51.5%) were females with ages ranging from 18 to 89 years old ($M=49.89$, $SD=15.60$). People were selected without replacement to ensure the probability of selection. Non-response rates were minimized using three re-approaches to refusers and non-responders. Table 1 shows detailed descriptive information about the sample. Data collection was conducted during October and November of 2019.

Instruments

Sociodemographic Sociodemographic information: information regarding age, sex, actual location living, marital status, weight, height, smoking habits, educational background, and actual job situation were asked. Also, two single items were used to assess physical and mental health (i.e., *In general, your physical/mental health is...*) answered using a 5-point Likert scale from $1=Excellent$ to $5=Poor$.

Self-administered Composite International Diagnostics Interview (WHO-CIDI version 3.0- (43)) Depression assessment was conducted using an online version of the Spanish version of the Mood Disorder module of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI-WMH) version CIDI 3.0. The complete module comprises 232 individual questions on symptom presence, intensity, disability, quality of life, and external questionnaires for assessing severity measures, use of service, and lifetime history of a disorder. However, in this study, only the questions regarding symptom presence and intensity during the last 12 months (53 items) were used. Importantly, all participants completed the full questionnaire and were assessed with all questions. The questionnaire was divided in:

- A) Screening Section examining the presence of core symptoms (sadness and anhedonia), as well as their duration and frequency (12 items),
- B) Assessment Module composed of specific manifestations of depressive symptoms, duration, frequency, and impairment. The module includes the assessment of core symptoms of depressive mood and anhedonia (6 items) and optional symptoms: changes in

weight and appetite (6 items); sleep difficulties (7 items); retardation and agitation (3 items); fatigue (3 items); feelings of worthlessness and guilt (7 items); concentration items (4 items), and suicidal thoughts and behaviors (5 items).

Procedure

Eligible participants received a link with an invitation and informed consent to participate to access the online interview. After reading and verifying an online-signed informed consent, participants received access to the survey and could access the study any time until they finished the survey. The link was personal and unique to ensure that participants only completed the protocol once. Questions are presented on screen and could be accessed from computers and mobile devices using programmed interviews mimicking the face-to-face interview presentation. When in doubt, respondents could click on a help icon for further elaboration and explanations on the questions if needed. A timer was set for each question to provide information on anomalous response patterns. Quality control checks were implemented both during the interview and after the interview. During the interview, warnings appeared when question response time exceeded 3 minutes, if a question was left blank and in the event of incomplete survey status. After the interview, we checked for unique identification numbers and consistency among responses (age at the time of the interview, discrepancies between actual, onset, and last episode ages, and gender). The average completion time of the interview was estimated by summing the time for each question. The project received approval from the UIC Ethics Committee.

Because the survey included sensitive questions, a text was included at the end of the protocol recommending to visit their GP if any of the questions have made them think about having mental health problems. If the participants answered positively at any of the suicide items, a different message appeared at the end of the survey, encouraging them to call 112 or to go to a medical emergency.

Symptom assessment and Major Depression Disorder (MDD) diagnosis

All participants answered all interview questions, so there was complete information for all symptoms in the sample. Given this, it was possible to establish two forms of diagnosis: a) the sequential assessment, where actual responses were used for diagnostic decisions, and b) skip-logic assessment, which mimicked the standard CIDI algorithm, setting person responses had they been asked conditional on the responses of the previous questions. The procedures were as follows:

- 1) *Sequential Assessment*: MDE diagnosis without skips was made by analyzing the presence of symptoms according only to responses to the Assessment Module and applying the DSM-5 as mentioned above. Notice that symptoms were evaluated using CIDI questions independently of screening results. Thus, in this second assessment, all participants had depression mood, anhedonia, or both, and five depression symptoms were classified as positive cases of MDE.

- 2) *Skip-logic Assessment*: A first procedure involved the analyses of responses following the CIDI algorithm. This included the assessment screening questions exploring the presence of core symptoms in the last year and symptom duration (in days), and frequency of these symptoms. To simulate CIDI skip logic, participants responding positively to screening questions completed the following Assessment Module. Otherwise, all responses to the Assessment Module were set to negative responses, thus simulating that these participants were considered screening negative cases. Positive screening cases who entered the Assessment Module kept their original responses as long as the number of positive symptoms was five or fewer. Once this condition was met, the remaining symptoms were set to negative responses. As a result, MDE diagnosis according to the CIDI skip-logic implied a) positive screening and b) meeting DSM-5 criteria (i.e., presence of five or symptoms almost every day, most of the day, for at least two weeks being one of them depressed mood or anhedonia).

Data Analysis

Complex sampling weights were estimated to approximate the statistic estimates to values that would have been obtained in a complete sample frame design. Weights were applied to adjust for selections of adults, undersampling of infrequent and hard-to-find individuals, and post-stratification weights to correct for an imbalance of sex, age, and geographical region compared to census characteristics. Cases were weighted to restore the province distribution of the population within the country. The data were analyzed using SPSS software (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp). Descriptive statistics were performed using means and standard deviations for continuous variables, relative frequencies, and standard errors for categorical data. The prevalence and standard error of MDE and the prevalence and standard error of each depression symptom (following skip-logic or sequential assessment methods) were calculated for the general population. The same analyses were done to estimate the prevalence of each depression symptom in the population with MDE diagnosis for both conditions. To study the degree of association between the exposure to each specific depression symptom and the presence of MDE, we estimated the odds ratios and their corresponding 95% confidence intervals. We also studied the distribution of perceived mental health according to the number of present depression symptoms using stacked bar charts. Supplementary, the phi coefficient was used to study the association between all the depression symptoms.

Results

Major depression episodes and depression symptoms

The final sample was composed of N=2005 individuals. Quality control checks showed less than 2% of individuals with consistency errors. The median completion time was 22 minutes (range 15-42). The panel vendor provider amended errors. Figure 1 presents the prevalence of

MDE and each symptom of depression (following the CIDI procedure or without skips) in the general population. Prevalence of 12-month MDE in sequential assessment was 20.3% (95% CI: 18.54-22.06) being sleeping problems the most frequent (50.5%; 95% CI: 48.41-52.79), specifically insomnia (47.0%; 95% CI: 44.82-49.18). According to the skip logic procedure, MDE prevalence was 5.1% (95% CI: 4.14-6.06). Applying the CIDI skip logic can be appreciated to lower MDE 12-month prevalence by a 75% factor.

As expected, the prevalence of each symptom was significantly higher when the sequential assessment was applied. Sequential assessment almost doubled skip-logic prevalence in some symptoms such as fatigue (33.7% vs 17.3%), worthlessness (28.1% vs 16.5%), or concentration (28.5 vs 16.9%). Also, the sequential assessment found over twofold prevalence in certain specific insomnia (47.0% vs. 19.6%) or suicidal thoughts (24% vs. 4.3%). Noticeably, weight changes (either loss or gain) were the only symptoms that did not meet significant differences in both assessments.

Prevalence in the general populations vs. prevalence in MDE-positive cases using sequential and skip-logic methods

Table 2 shows symptom prevalence in the whole sample (N=2005) as well as for MDE-positive cases following sequential assessment (N=407) and skip-logic procedures (N=102). As seen in the table, sadness, anhedonia, sleeping problems, worthlessness, and concentration problems were the most prevalent symptoms in all samples. They were more prevalent in the positive MDE subsamples, with above 85% prevalence in both assessment methods. Fatigue was also above 85% for the MDE group using skip-logic assessment. Mc Nemar's test of prevalence marginal homogeneity with any method (sequential or skip-logic) showed significant changes ($p < 0.001$) in the estimated prevalence of all symptoms, indicating that both methods estimated significantly different symptom prevalence. Results show that symptoms are more prevalent within the skip-logic positives than in sequential assessment positives, suggesting higher severity of the skip-logic sample. Expectedly the core symptoms had a higher prevalence in skip-logic, as the screening pre-filters respondents with at least one positive core symptom: sadness (94.7% vs. 100%) and anhedonia (81.9% vs. 98.1%) were more prevalent in the skip-logic. Outside of core symptoms, the most considerable differences between sequential and skip-logic prevalence were found for suicidal thoughts and behaviors (48.9% vs. 64.0%) and retardation/agitation (71.9 vs. 82.8). The lowest difference in prevalence was found for sleep problems (95.1 vs. 97.3). The difference in estimated prevalence in sequential and skip-logic prevalence for fatigue, worthlessness and concentration problems ranged from 3.1 to 3.8%.

Association between symptoms and MDE

As seen, the skip-logic sample showed higher symptom prevalence. In order to check the influence assessment type in the relevance of each symptom for diagnosis, we computed the association between depression symptoms and being positive MDE as odds ratios (see Table 3).

These values assess the likelihood of being MDE positive case when a symptom is positive, similarly to a homogeneity value for the contribution of an individual item to the total questionnaire score. As expected, all ORs were significant and high ($OR > 6$), indicating that symptoms are indicators of the higher likelihood of the presence of the disorder. Core symptoms of sadness and anhedonia were the most highly associated with a significant risk of MDE positiveness. Worthlessness and concentration were the second highest associated symptoms with positive MDE, with OR values 48.4 and 47.4 in sequential assessment and 31.8 and 35.0 in skip-logic assessment. Weight gain was the only symptom without significant association with positive diagnosis in skip logic assessment ($OR = 2.7$, $95\%CI$ 1.0-6.9). As expected due to the screening filter, core symptoms had higher associations with skip-logic assessment than sequential assessment diagnosis. Noticeably, non-core symptoms showed lower ORs and associations with diagnosis when using skip-logic than core symptoms, which is a consequence of lower variability of these symptoms in the general population when symptoms are forced to be negative as a result of negative screening.

Perceived mental health and number of depression symptoms

Figures 2 and 3 present the stacked bar charts relating each perceived mental health with the number of positive symptoms. Figure 2 shows levels of perceived mental health according to the total number of symptoms presented, and figure 3 presents the same information but simultaneously considers the total number of items and the presence of impairment. The distribution of perceived health state levels according to the number of symptoms is similar when considering impairment. It could be observed that when the number of symptoms was low (i.e., < 4), more than half of the individuals did not present impairment, and similar results could be seen in the group with four symptoms. On the other hand, almost all individuals presenting five symptoms or more also expressed impairment. However, notice that the number of persons perceiving low impairment levels is significantly lower when less than five symptoms are present. Surprisingly, more than half of individuals with six or more symptoms expressed having good, very good, or excellent mental health. The same happened when impairment was present. Between 7 and 9.4% of individuals with six or more symptoms and impairment perceived themselves as having excellent mental health.

Discussion

In this study, we aimed to compare the estimated prevalences of DSM-5 Major Depression Episode diagnosis and its symptomatology in the general population, as assessed by CIDI 3.0 survey questions, using two approaches: when using the skip-logic CIDI track, including screening questions (and excluding negative screened respondents), and when using a sequential assessment of all symptoms. Our results showed that 75% of MDE cases meeting active symptoms when symptoms are individually assessed without screening remain undetected when applying the CIDI skip-logic algorithm. The screening questions underestimate symptom prevalence in

the general population when applying skip-logic. Symptom prevalence is higher among MDE cases with screening positive values, but interestingly, the association between symptoms and a positive diagnosis is lower for all depression symptoms other than core symptoms. These results implied that screening questions select high-severity cases and impose less variability in symptoms, which results in underestimating optional symptom importance for establishing a diagnosis. Our results suggest that the standard CIDI procedure detects only 25% of those general population cases that meet DSM-5 criteria for MDE and underestimates the associations between symptoms and diagnosis and symptom co-occurrence.

These results must be interpreted, given their limitations. First, in this study, we have used an online self-administered version of the CIDI, originally designed to be used face-to-face or as a phone interview. However, the interview was designed to mimic the standard procedure: wording and interview tracks are identical. A help button for each question was available to respondents who provided similar hints for the response as in the standard CIDI. While the interview has not been validated and compared to the standard CIDI as applied by laypeople interviewers, quality checks showed satisfactory response trends, and skip-logic prevalence results are similar to other studies. Some authors have shown that people are less prone to social desirability and faking when responding online (44). Previous studies also indicate an increase in positive cases when administering self-reported CIDI versions in comparison with clinician-administered structured interviews (45,46), with good diagnostic concordance in TDM diagnosis (47,48). Second, the sample comes from an online panel interview that was conducted instead of a randomized sample, which may threaten representativeness. While this has been a concern with the increased use of this methodology, previous research shows that well-designed panels using sampling weights yield similar results to those in probability-based general population samples (49, 50). Panel vendor provider ensures the representativeness of the panel members according to ISO standards 20252 and 26362. Additionally, the study intended to estimate the impact of using different methods in diagnosing MDE and not to estimate the prevalence and impact of MDD. Finally, we did not conduct an analysis by gender. This is because the aim of this study was to talk about the presence of symptoms, focusing on the diagnosis but not the association with different factors. Moreover, in making a diagnosis, gender is not a consideration. Nevertheless, it will be interesting to study whether the associations change using one approach.

This study also has some strengths. First, this study uses standard questions from the CIDI in a large sample similar to the general adult population. Also, the study emphasizes the analysis of symptoms over categories, which allows the investigation of symptom profiles.

We found a substantial variation in the case of detection between using the skip-logic algorithm and a sequential assessment of all symptoms without screening. Our results are consistent with previous literature where low concordance has been obtained between CIDI and other instruments (51), both when compared against structured interviews (18,20,51) or with clinical assessments (52,53). Our results point to a tendency for CIDI to underestimate cases, which results in a drop in potential cases from 20% to a prevalence of 5%. Some previous studies

on CIDI-based MDD diagnoses have found inflated false favorable rates for CIDI in clinical samples (54). In the general population, two extensive studies have found that estimate almost half the prevalence of MDD as compared with other studies when compared to SCID (50,51). A recent meta-analysis comparing CIDI prevalences with other instruments identified a trend for CIDI to underestimate cases of depression (55). Our study concurs with these results in that using skip-logic algorithms may result in underestimating cases. It is important to note that using CIDI screening entails a significant loss of positives since, in subjects who responded negatively to CIDI screening, the shot-track algorithm skips the remaining diagnostic questions. In this regard, the screening functions as an “AND” boolean operator that induce a new condition to actual symptom assessment and thus diminishes the count of positives. If we considered individual symptom positiveness as a reference test with positiveness conditional on being CIDI screening positive as an index test, only sensitivity is affected. Thus, if CIDI screening responses tend to exclude those who consider their symptoms trivial or whose symptoms did not interfere ‘much’ (determined by the respondent), low-severity cases are likely to be filtered out.

The fact of relying on the CIDI procedure and severity by the subject himself (in contrast to a clinical examination) involves the risk of omitting persons who tend to deny the significance of their symptoms or those having low mental health. Some studies show that mental health literacy affects detection rates in those diagnosed with MDD (53). In our study, a surprising proportion of persons with 5 to 9 symptoms assessed their mental health between good and excellent. In our study, a group of persons did not respond positively to core symptoms but reported positive symptoms when explored in the depression assessment module. This points to a significant loss of positive cases that may be related to the lack of insight of the respondent. These results align with others that point to the lack of insight as an obstacle that may contribute to detecting possible cases (57). Skip logic may involve losing information about symptoms related to the course of depression. For instance, longitudinal studies have consistently identified that the presence of insomnia increases the severity and duration of the MDE and relapse rates (55). Other studies also point to feelings of worthlessness as a significant indicator of elevated risk of suicide attempts after the episode has subsided beyond previous suicide attempts (56). Fatigue, especially symptoms of insomnia and lack of concentration, are strong predictors of depression and should be considered a warning sign of depression in older adults (57). Studies using CIDI must consider that skip-logic may ignore symptomatic profiles that could be informative for prevention policies and improve the effectiveness of treatments.

Another striking result of the loss of information is the difference in the prevalence of suicide in sequential and skip-logic assessments. Some subjects with negative screening or not presenting the minimum symptoms (5) showed autolytic ideation in the form of desires to be dead, thinking about suicide, and even ideation. These results imply that suicidality occurs in the absence of an MDE diagnosis. These results highlight that improving the detection and prevention of suicide, the second leading cause of death in people aged 10 to 14 years and 25 to 34 years (61), require the specific exploration of the suicidal thoughts and behaviors unconditioned

to the presence of any other symptom. Moreover, it points to the relative weight of the centrality of suicide in MDE, as it was not the most associated symptom with positive MDE in sequential assessment. Evidence shows that asking about suicidal ideation rather than increasing it can reduce it since it is the first step in seeking treatment (59).

Likewise, consistent with previous studies (24) our results also point to a substantial variation in the associations of symptoms with impairment, with sadness and concentration problems being the symptoms with a higher association with perceived impairment, followed by anhedonia and worthlessness. Sub-symptoms within composite symptoms are also differently and associated with impairment. Insomnia had twice the association with impairment (0.44) than hypersomnia (0.24), and agitation is also associated more strongly than slowing (0.42 vs. 0.3). These results not only point to the importance of exploring each symptom but also point to the need to do so in a specific way.

Studies based on algorithmic diagnoses assume that only screen-filtered cases are MDE positives. The cases skip-logic positives are likely high-severity cases, cases very similar to the cases seen in routine clinical practice. However, such procedures might reduce symptom heterogeneity as analyzed in the population. In line with the Research Domain Criteria proposal by the NIMH, our results suggest the need to be analyzed to analyze constructs along a broad spectrum of operations, regardless of the current limits of diagnostic criteria (63). The literature has long suggested directing studies toward investigating transdiagnostic factors that may contribute to the development and maintenance of various forms of psychopathology as a more fruitful approach to improving our understanding of psychopathology (64,65), as might be the case with emotional regulation in emotional disorders (63,64). This would allow the development of new treatments focused on shared characteristics of multiple disorders (65). This fruitful approach has already shown positive results, groping previously separate diagnostic categories under the same spectrum of psychopathologies, such as the case of Autism Spectrum Disorder or Obsessive Compulsive Spectrum.

Considering our results, we propose some general recommendations for future studies that seek to study the prevalence of depressive symptomatology and MDE:

1. Exploring and prioritizing exploring specific symptoms over compound symptoms (e.g., asking about difficulty falling asleep or staying asleep or waking up early rather than asking about sleep problems)
2. Including an assessment of insight at the beginning of the interview.
3. Given the need to use a screening measure, it is advisable to include screening through the exploration of the symptom instead of using a different question to control the response track.
4. Reordering consensus assessment algorithms to consider the importance of each symptom concerning the diagnosis. Symptoms with a higher association with positive diagnoses should be explored first.

5. To improve the detection and prevention of suicide, an assessment that proceeds unconditionally to the presence of any other symptom or disorder is necessary.

The method used to classify depression status is a critical consideration in prevalence estimates. Skip-logic algorithmic diagnoses with screeners yield imply a significant loss of cases and result in the detection of fewer symptomatic profiles. Practitioners, researchers, and policy-makers must consider that case detection depends entirely on the detection method. Generalizing conclusions or comparing case studies using different methods is not possible. Moreover, the results and new knowledge on MDD are hampered by the implicit assumptions made by assessment procedures. Our results align with the growing evidence of the need to analyze depressive symptoms individually (26–29,69). Focusing on complete symptom analysis could help refine our understanding of mood disorders. Using and assessing prevalence and changes in symptoms rather than changes in meeting the criteria could be the first step.

References

1. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2018 Nov 24 [cited 2022 Mar 22];392(10161):2299–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396512/>
2. Lewis CM, Ng MY, Butler AW, Cohen-Woods S, Uher R, Pirlo K, et al. Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Apr 3];167(8):949–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516156/>
3. Shi J, Potash JB, Knowles JA, Weissman MM, Coryell W, Scheftner WA, et al. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Apr 3];16(2):193–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20125088/>
4. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DHR, Penninx BWJH, Gordon SD, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Apr 3];17(1):36–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21042317/>
5. Sullivan PF, Daly MJ, Ripke S, Lewis CM, Lin DY, Wray NR, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2022 Apr 3];18(4):497–511. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22472876/>
6. Tansey KE, Guipponi M, Perroud N, Bondolfi G, Domenici E, Evans D, et al. Genetic predictors of response to serotonergic and noradrenergic antidepressants in major depressive disorder: a genome-wide analysis of individual-level data and a meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Apr 3];9(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23091423/>
7. Khan A, Khan S, Brown WA. Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2022 Apr 3];5(3):193–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12366872/>
8. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration.

- PLoS Med [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Apr 3];5(2):0260–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18303940/>
9. Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Apr 3];79(5):267–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616621/>
 10. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2022 Apr 3];170(1):59–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23111466/>
 11. Dang L, Dong L, Mezuk B. Shades of Blue and Gray: A Comparison of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale and the Composite International Diagnostic Interview for Assessment of Depression Syndrome in Later Life. *Gerontologist* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2022 Apr 4];60(4):e242–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112598/>
 12. Vilar A, Sánchez-Martínez N, Blasco MJ, Álvarez-Salazar S, Batlle Vila S, G. Forero C. Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self-report questionnaires. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35962831/>
 13. Fried EI. The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2018 Dec 7];208:191–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27792962>
 14. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1972 [cited 2022 Oct 18];26(1):57–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5009428/>
 15. Eaton WW, Hall ALF, Macdonald R, Mckibben J. Case identification in psychiatric epidemiology: a review. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Apr 4];19(5):497–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896230/>
 16. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1988 Dec [cited 2017 May 13];45(12):1069–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2848472>
 17. Levis B, McMillan D, Sun Y, He C, Rice DB, Krishnan A, et al. Comparison of major depression diagnostic classification probability using the SCID, CIDI, and MINI diagnostic interviews among women in pregnancy or postpartum: An individual participant data meta-analysis. *Int J Methods Psychiatr Res* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jul 17];28(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31568624/>
 18. Levis B, Benedetti A, Riehm KE, Saadat N, Levis AW, Azar M, et al. Probability of major depression diagnostic classification using semi-structured versus fully structured diagnostic interviews. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Jul 17];212(6):377–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29717691/>

19. Wu Y, Levis B, Sun Y, Krishnan A, He C, Riehm KE, et al. Probability of major depression diagnostic classification based on the SCID, CIDI and MINI diagnostic interviews controlling for Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression subscale scores: An individual participant data meta-analysis of 73 primary studies. *J Psychosom Res* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Jul 17];129. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31911325/>
20. Wu Y, Levis B, Ioannidis JPA, Benedetti A, Thombs BD, Sun Y, et al. Probability of Major Depression Classification Based on the SCID, CIDI, and MINI Diagnostic Interviews: A Synthesis of Three Individual Participant Data Meta-Analyses. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 17];90(1):28–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814337/>
21. First, M. B., & Gibbon M. *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II)*. 2004.
22. Solomon A, Haaga DAF, Arnow BA. Is clinical depression distinct from subthreshold depressive symptoms? A review of the continuity issue in depression research. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 3];189(8):498–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11531201/>
23. Pincus HA, Davis WW, Mcqueen LE. “Subthreshold” mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other “brand names.” *Br J Psychiatry* [Internet]. 1999 [cited 2022 Apr 3];174(APR.):288–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10533546/>
24. Fried EI, Nesse RM. The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 28 [cited 2022 Mar 31];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587318/>
25. Fried EI, Nesse RM. Depression sum-scores don’t add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Med* [Internet]. 2015 Dec 6 [cited 2019 Sep 27];13(1):72. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0325-4>
26. Lux V, Kendler KS. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychol Med* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Mar 31];40(10):1679. Available from: </pmc/articles/PMC3010198/>
27. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering Endophenotypes for Major Depression. *Neuropsychopharmacol* 2004 2910 [Internet]. 2004 Jun 23 [cited 2022 Mar 31];29(10):1765–81. Available from: <https://www.nature.com/articles/1300506>
28. Cramer AOJ, Waldorp LJ, van der Maas HLJ, Borsboom D. Comorbidity: A network perspective. *Behav Brain Sci* [Internet]. 2010 Jun 29 [cited 2017 Feb 12];33(2–3):137–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584369>
29. Borsboom D, Cramer AOJ. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Mar 31];9:91–121. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23537483/>
30. Kendler KS, Gardner CO. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1998 Oct 15 [cited 2022 Sep 15];155(2):24–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9464194/>

31. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS. The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2002 Dec [cited 2022 Sep 15];25(4):685–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12462855/>
32. Hankin BL, Fraley RC, Lahey BB, Waldman ID. Is depression best viewed as a continuum or discrete category? A taxometric analysis of childhood and adolescent depression in a population-based sample. *J Abnorm Psychol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Sep 15];114(1):96–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15709816/>
33. Slade T. Taxometric investigation of depression: evidence of consistent latent structure across clinical and community samples. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Sep 15];41(5):403–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17464732/>
34. Fried EI, Nesse RM, Zivin K, Guille C, Sen S. Depression is more than the sum score of its parts: individual DSM symptoms have different risk factors. *Psychol Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 2];44(10):2067–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289852/>
35. Keller MC, Nesse RM. Is low mood an adaptation? Evidence for subtypes with symptoms that match precipitants. *J Affect Disord* [Internet]. 2005 [cited 2022 Mar 31];86(1):27–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15820268/>
36. Keller MC, Nesse RM. The evolutionary significance of depressive symptoms: different adverse situations lead to different depressive symptom patterns. *J Pers Soc Psychol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Mar 31];91(2):316–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881767/>
37. Keller MC, Neale MC, Kendler KS. Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Mar 31];164(10):1521–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17898343/>
38. Cramer AOJ, Borsboom D, Aggen SH, Kendler KS. The pathoplasticity of dysphoric episodes: differential impact of stressful life events on the pattern of depressive symptom inter-correlations. *Psychol Med* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Apr 2];42(5):957–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22093641/>
39. Jang KL, Livesley WJ, Taylor S, Stein MB, Moon EC. Heritability of individual depressive symptoms. *J Affect Disord* [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Apr 2];80(2–3):125–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15207925/>
40. Myung W, Song J, Lim SW, Won HH, Kim S, Lee Y, et al. Genetic association study of individual symptoms in depression. *Psychiatry Res* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2022 Apr 2];198(3):400–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429480/>
41. Kendler KS, Aggen SH, Neale MC. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 2];70(6):599–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740048/>
42. Miranda-Mendizabal A, Recoder S, Sebastian EC, Casajuana Closas M, Leiva Ureña D, Manolov R, et al. Socio-economic and psychological impact of COVID-19 pandemic in a Spanish cohort BIOVAL-D-COVID-19 study protocol. *Gac Sanit* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Oct 18];36(1):70–3. Available

from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112022000100070&lng=es&nrm=iso&tlng=en

43. Kessler RC, Üstün BB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* [Internet]. 2004 [cited 2022 Oct 21];13(2):93–117. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15297906/>
44. Joinson A. Social desirability, anonymity, and internet-based questionnaires. *Behav Res Methods, Instruments, Comput* 1999 313 [Internet]. 1999 [cited 2022 Sep 18];31(3):433–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.3758/BF03200723>
45. Calbring P, Forslin P, Ljungstrand P, Willebrand M, Strandlund C, Ekselius L, et al. Is the internet-administered CIDI-SF equivalent to a clinician-administered SCID interview? *Cogn Behav Ther*. 2002;31(4):183–9.
46. Kessler RC, Andrews G, Mroczek D, Ustun B, Wittchen H-U. The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview short-form (CIDI-SF). *Int J Methods Psychiatr Res* [Internet]. 1998 Nov 1 [cited 2022 Oct 6];7(4):171–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mpr.47>
47. Levinson D, Potash J, Mostafavi S, Battle A, Zhu X, Weissman M. Brief Assessment Of Major Depression For Genetic Studies: Validation Of Cidi-Sf Screening With Scid Interviews. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Jan 1;27:S448.
48. Patten SB. Performance of the Composite International Diagnostic Interview Short Form for Major Depression in Community and Clinical Samples. *Chronic Dis Can*. 1997;18(3):109–12.
49. Liu H, Cella D, Gershon R, Shen J, Morales LS, Riley W, et al. Representativeness of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Internet panel. *J Clin Epidemiol*. 2010 Nov;63(11):1169–78.
50. Hanmer J. Cross-sectional validation of the PROMIS-Preference scoring system by its association with social determinants of health. *Qual Life Res*. 2021 Mar;30(3):881–9.
51. Brugha TS, Jenkins R, Taub N, Meltzer H, Bebbington PE. A general population comparison of the Composite International Diagnostic Interview (CIDI) and the Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN). *Psychol Med* [Internet]. 2001 [cited 2022 Sep 15];31(6):1001–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11513368/>
52. Anthony JC, Folstein M, Romanoski AJ, Von Korff MR, Nestadt GR, Chahal R, et al. Comparison of the lay Diagnostic Interview Schedule and a standardized psychiatric diagnosis. Experience in eastern Baltimore. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1985 [cited 2022 Sep 18];42(7):667–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4015308/>
53. Tiemens BG, Vonkorff M, Lin EHB. Diagnosis of depression by primary care physicians versus a structured diagnostic interview. Understanding discordance. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 1999 Mar [cited 2022 Oct 3];21(2):87–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10228888/>

54. Kurdyak PA, Gnam WH. Small signal, big noise: performance of the CIDI depression module. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2005 [cited 2022 Oct 3];50(13):851–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483120/>
55. Wu Y, Levis B, Ioannidis JPA, Benedetti A, Thombs BD, Sun Y, et al. Probability of Major Depression Classification Based on the SCID, CIDI, and MINI Diagnostic Interviews: A Synthesis of Three Individual Participant Data Meta-Analyses. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Sep 15];90(1):28–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814337/>
56. Goldney RD, Fisher LJ, Wilson DH. Mental health literacy: an impediment to the optimum treatment of major depression in the community. *J Affect Disord*. 2001 May;64(2–3):277–84.
57. Yen CF, Chen CC, Lee Y, Tang TC, Ko CH, Yen JY. Insight and correlates among outpatients with depressive disorders. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Sep 18];46(5):384–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16122540/>
58. Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2008 [cited 2022 Oct 3];10(4):473–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19170404/>
59. Wakefield JC, Schmitz MF. Feelings of worthlessness during a single complicated major depressive episode predict postremission suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Oct 3];133(4):257–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26538107/>
60. Corfield EC, Martin NG, Nyholt DR. Co-occurrence and symptomatology of fatigue and depression. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Oct 3];71:1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567301/>
61. CDC. CDC WONDER: Underlying cause of death, 1999–2019 [Internet]. Atlanta, GA :US Department of Health and Human Services, CDC; 2020. Available from: <https://wonder.cdc.gov/Deaths-by-Underlying-Cause.html>
62. Dazzi T, Gribble R, Wessely S, Fear NT. Does asking about suicide and related behaviours induce suicidal ideation? What is the evidence? *Psychol Med* [Internet]. 2014 Dec 6 [cited 2022 Oct 6];44(16):3361–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24998511/>
63. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2010 Jul [cited 2017 Feb 12];167(7):748–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595427>
64. Aldao A, Nolen-Hoeksema S, Schweizer S. Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Oct 3];30(2):217–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015584/>
65. Buckholtz JW, Meyer-Lindenberg A. Psychopathology and the human connectome: toward a transdiagnostic model of risk for mental illness. *Neuron* [Internet]. 2012 Jun 21 [cited 2022 Oct 3];74(6):990–1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22726830/>
66. Aldao A. Emotion regulation strategies as transdiagnostic processes: A closer look at the invariance of their form and function. *Rev psicopatología y Psicol clínica*, ISSN 1136-5420, Vol 17, N° 3, 2012,

- págs 261-277 [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 3];17(3):261–77. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4283494&info=resumen&idioma=SPA>
67. Kring AM, Sloan DM, editors. Emotion regulation and psychopathology: A transdiagnostic approach to etiology and treatment. Emotion regulation and psychopathology: A transdiagnostic approach to etiology and treatment. New York, NY, US: The Guilford Press; 2010. xv, 461–xv, 461.
68. Fernandez KC, Jazaieri H, Gross JJ. Emotion Regulation: A Transdiagnostic Perspective on a New RDoC Domain. Cognit Ther Res [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Oct 3];40(3):426–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524846/>
69. Fried EI, Nesse RM. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. J Affect Disord [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 3];172:96–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25451401/>

Table 1.
Descriptive statistics

Variables	Total (N=2005)		Positive MDE Sequential Assessment (N= 407)		Positive MDE Skip-logic Assessment(N=102)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<i>Age</i>	49.89	15.6	43.55	15.32	46.27	14.49
<i>Height (cm)</i>	167.7	12.1	167.32	13.8	166.13	15.15
<i>Weight (kg)</i>	73.23	15.66	73.55	16.94	74.05	20.36
	%	SE	%	SE	%	SE
<i>Gender</i>						
<i>Male</i>	48.50	1.12	44.40	2.46	36.90	4.78
<i>Female</i>	51.50	1.12	55.60	2.46	63.10	4.78
<i>Marital Status</i>						
<i>Single</i>	31.40	1.04	42.40	2.45	32.40	4.63
<i>Married</i>	56.50	1.11	45.10	2.47	49.60	4.95
<i>Separate</i>	1.10	0.23	1.20	0.54	2.00	1.39
<i>Divorced</i>	6.00	0.53	6.80	1.25	9.40	2.89
<i>Widower</i>	5.00	0.49	4.40	1.02	6.70	2.48
<i>Smoking</i>						
<i>Non-smoker</i>	60.60	1.09	49.60	2.48	44.60	4.92
<i>Former smoker</i>	21.60	0.92	20.50	2.00	27.00	4.40
<i>Smokes occasionally</i>	6.40	0.55	8.90	1.41	10.30	3.01
<i>Smoker</i>	11.30	0.71	21	2.02	18.00	3.80
<i>Physical Health</i>						
<i>Excellent</i>	5.20	0.50	3.30	0.89	4.80	2.12
<i>Very good</i>	21.20	0.91	17.80	1.90	15.60	3.59
<i>Good</i>	56.30	1.11	46.10	2.47	35.70	4.74
<i>Regular</i>	15.40	0.81	27.30	2.21	27.80	4.44
<i>Poor</i>	1.90	0.30	5.50	1.13	16.10	3.64
<i>Mental Health</i>						
<i>Excellent</i>	15.70	0.81	7	1.26	3.60	1.84
<i>Very good</i>	33.30	1.05	22.50	2.07	10.70	3.06
<i>Good</i>	44.30	1.11	43.50	2.46	37.00	4.78
<i>Regular</i>	6.20	0.54	24.40	2.13	42.40	4.89
<i>Poor</i>	0.50	0.16	2.50	0.77	6.30	2.41
<i>Educational Level</i>						
<i>No studies</i>	1.20	0.24	1.90	0.68	2.00	1.39
<i>Primary</i>	16.90	0.84	21.10	2.02	18.40	3.84

<i>Secondary</i>	40.40	1.10	41.60	2.44	41.50	4.88
<i>Upper education</i>	41.50	1.10	35.40	2.37	38.10	4.81
<i>Employment</i>						
<i>Working</i>	54.50	1.11	52.70	2.47	49.80	4.95
<i>Labor leave</i>	1.50	0.27	3.60	0.92	5.90	2.33
<i>Unemployed</i>	7.90	0.60	14.40	1.74	16.30	3.66
<i>Tareas del Hogar</i>	6.90	0.57	6.30	1.20	9.10	2.85
<i>Studying</i>	3.70	0.42	5.10	1.09	3.10	1.72
<i>Working and Studying</i>	2.90	0.37	5.40	1.12	2.90	1.66
<i>Disability Allowance</i>	2.20	0.33	4.30	1.01	6.70	2.48
<i>Retired</i>	20.40	0.90	8.10	1.35	6.30	2.41

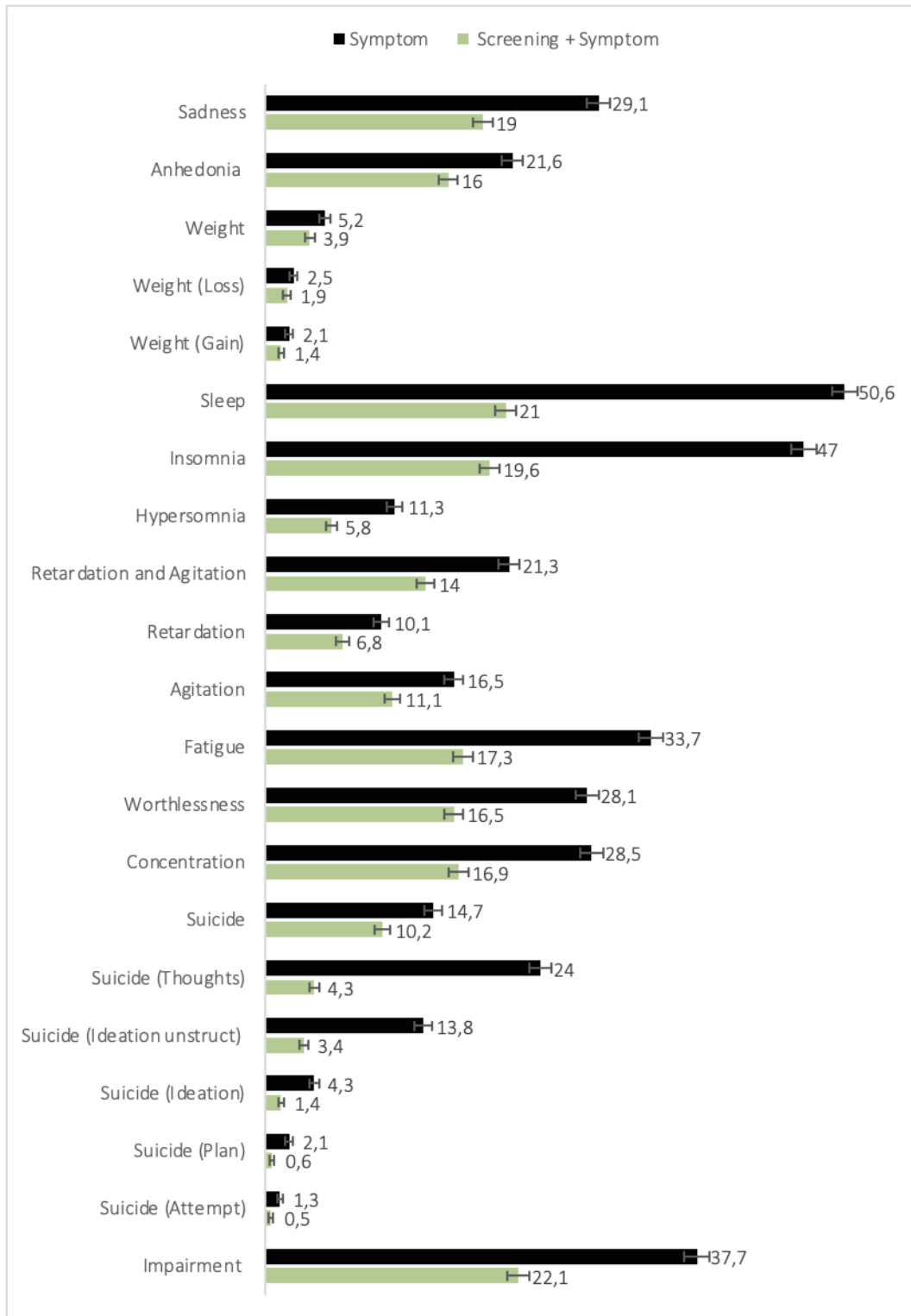


Figure 1. Symptom prevalence in the general population (N=2005) using Sequential and Skip-logic Assessments algorithm.

Table 2.
*Symptom prevalence in the full sample and within MDE positives
 using sequential and skip-logic assessment*

Symptom	Total (N=2005)		Positive MDE Sequential Assessment (N=407)		Positive MDE Skip-logic Assessment (N=102)		Symptom Positive with both me- thods in the full sample
	%	SE	%	SE	%	SE	
<i>Sadness</i>	29.1	1.01	94.7	1.11	100	0.0	18.9
<i>Anhedonia</i>	21.6	0.92	81.9	1.91	98.1	1.35	23.1
<i>Weight</i>	5.2	0.50	18.9	1.94	22.0	4.10	23.4
<i>Loss</i>	2.5	0.35	9.1	1.43	12.1	3.23	
<i>Gain</i>	2.1	0.32	7.0	1.26	5.3	2.22	
<i>Sleep</i>	50.6	1.12	95.1	1.07	97.3	1.60	12.5
<i>Insomnia</i>	47.0	1.11	89	1.55	95.2	2.12	
<i>Hypersomnia</i>	11.3	0.71	30.4	2.28	22.8	4.15	
<i>Retardation or Agitation</i>	21.3	0.91	71.9	2.23	82.8	3.74	19.0
<i>Retardation</i>	10.1	0.67	34.7	2.36	40.8	4.87	
<i>Agitation</i>	16.5	0.83	58.5	2.44	64.1	4.75	
<i>Fatigue</i>	33.7	1.06	83.4	1.84	87.2	3.31	
<i>Worthlessness</i>	28.1	1.00	87.8	1.62	91.6	2.75	17.3
<i>Concentration</i>	28.5	1.01	88.0	1.61	91.7	2.73	17.0
<i>Suicide</i>	14.7	0.79	48.9	2.48	64.0	4.75	23.5
<i>Thoughts of death</i>	24.0	0.95	58.1	2.45	71.0	4.49	
<i>Passive suicidal ideation</i>	13.8	0.77	45.5	2.47	60.9	4.83	
<i>Active suicidal ideation</i>	4.3	0.45	15.9	1.81	24.9	4.28	
<i>Suicide plan</i>	2.1	0.32	8.4	1.37	12.2	3.24	
<i>Suicide attempt</i>	1.3	0.25	4.9	1.07	9.2	2.86	
<i>Impairment</i>	37.7	1.08	100	0.00	100	0.00	

Table 3.
Odds Ratio between presence of depression symptoms and being an MDE positive case according to sequential and skip-logic assessments

Symptom	Sequential Assessment		Skip-logic assessment	
	OR	95% IC	OR	95% IC
<i>Sadness</i>	129.9	81.7-206.5	-	-
<i>Anhedonia</i>	68.3	49.4-94.4	236.6	58.1-963.9
Weight	13.6	8.6-21.4	6.2	3.7-10.4
<i>Loss</i>	12.2	6.4-23.2	6.5	3.3-12.9
<i>Gain</i>	9.3	4.8-18.1	2.7	1.0-6.9
<i>Sleep</i>	29.9	18.9-47.4	35.9	11.4-113.6
<i>Insomnia</i>	14.1	10.2-19.6	24.5	9.9-60.6
<i>Hypersomnia</i>	6.3	4.7-8.5	2.4	1.5-3.9
Retardation	13.5	9.7-18.7	7.5	4.9-11.4
Agitation	23.0	17.3-30.7	11.0	7.2-16.8
Retardation or Agitation	27.9	20.9-36.5	21.5	12.7-36.2
Fatigue	18.8	14.1-25.0	15.5	8.5-27.7
Worthlessness	48.4	34.8-67.3	31.8	15.9-63.6
Concentration	47.4	34.0-66.0	35.0	16.9-72.6
Suicide	15.1	11.4-20.1	13.0	8.5-20.0

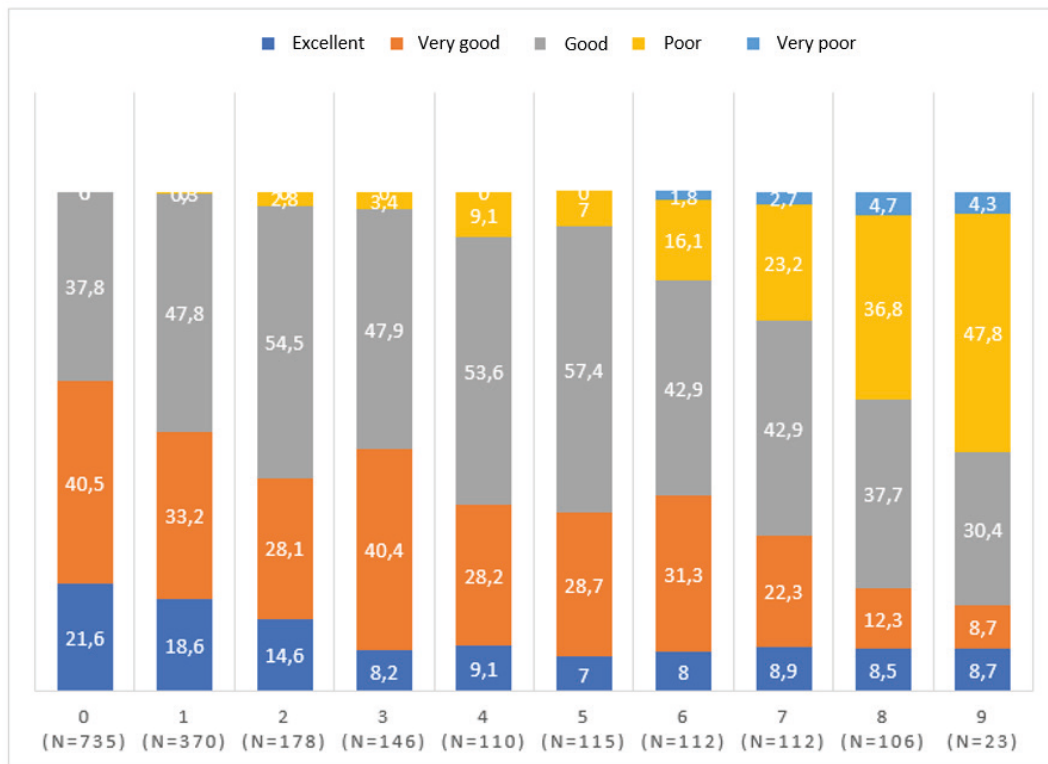


Figure 2. Perceived mental health according to total number of present symptoms

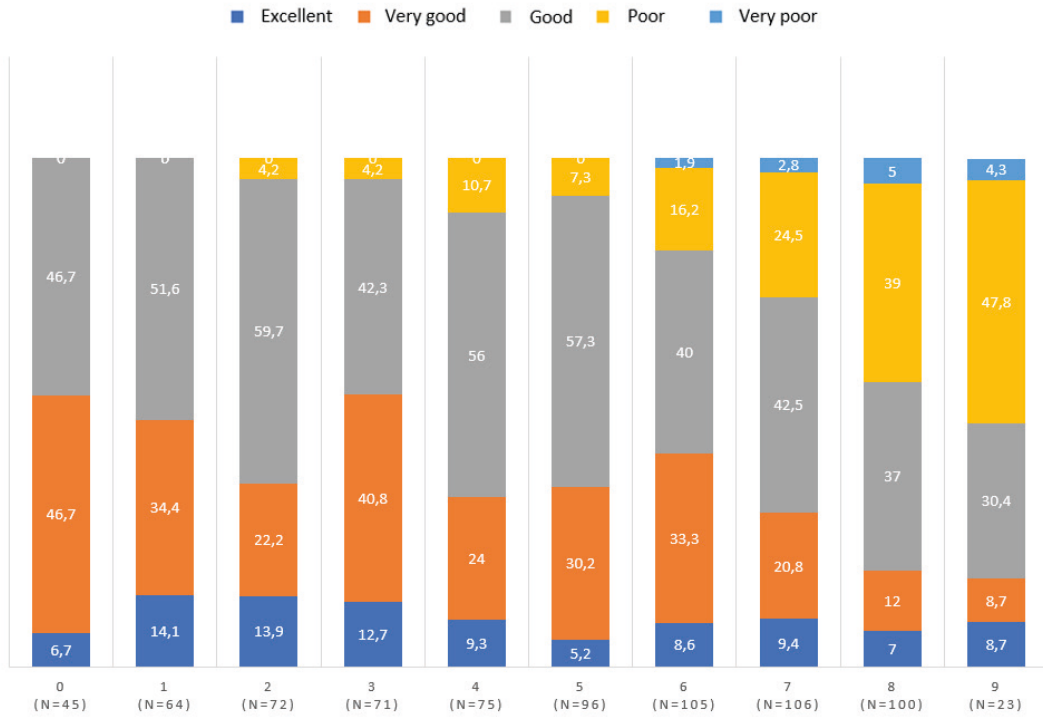


Figure 3. Perceived mental health according to a total number of present symptoms and impairment.



6

DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral se ha pretendido evaluar distintos aspectos del diagnóstico asociado a la sintomatología depresiva (TDM o EDM) usando sistemas cuantitativos y categoriales (a través del análisis de escalas auto reportadas en población infanto-juvenil y una entrevista estructurada en población adulta) con el objetivo de analizar las implicaciones que pueden derivarse del uso de estos sistemas en la evaluación y toma de decisiones.

La realización de la presente tesis doctoral se ha realizado mediante un compendio de 3 artículos. Empezaremos resumiendo brevemente los artículos, así como los principales resultados obtenidos, para pasar a continuación a realizar una discusión general que vincule los hallazgos alcanzados.

En el primer artículo “*Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC)*” se ha realizado una revisión narrativa de la literatura publicada sobre RDoC con el objetivo de dar a conocer el marco de investigación RDoC en la literatura en castellano.

RDoC es una propuesta del NIMH que emerge en respuesta a las críticas acumuladas sobre la validez y la utilidad clínica de los sistemas de clasificación diagnóstica más extendidos (DSM y CIE). RDoC propone un enfoque de medicina de precisión como alternativa para organizar la investigación traslacional en salud mental (Cuthbert, 2014; Insel et al., 2010; Sanislow et al., 2010), basándose en la evidencia acumulada desde la neurociencia y la evidencia clínica (Cuthbert & Insel, 2013). La finalidad última del cual será la de mejorar la comprensión sobre la enfermedad mental y mejorar los resultados de tratamiento (Cuthbert & Insel, 2013).

RDOC sistematiza dianas y métodos de investigación en psiquiatría, partiendo de un catálogo de bases neurofuncionales de la conducta y planteando la psicopatología como la expresión fenotípica de las alteraciones en dichas funciones. Estas se clasifican en cinco sistemas psicobiológicos. Los constructos funcionales se validan mediante evidencia proveniente de estudios básicos en siete niveles de análisis: genes, moléculas, células, circuitos nerviosos, fisiología, conducta y autoinformes.

En la revisión se han repasado las principales críticas hacia los sistemas clasificatorios tradicionales (a saber: alta comorbilidad entre entidades diagnósticas (Angélique O. J. Cramer et al., 2010; Vaidyanathan et al., 2011); importante heterogeneidad de las manifestaciones clínicas (Lilienfeld, 2014; Sanislow et al., 2010) y escasa capacidad

predictiva de la respuesta al tratamiento (K S Kendler, 1990)). Asimismo, se ha comparado la nosología RDoC frente a la nosología categorial, encontrando diferencias importantes en relación al concepto continuidad vs dicotomía salud-enfermedad, a la estrategia de análisis (down-top vs top-down), a la estrategia de medida (dimensional vs categorial), al marco de muestreo (basado en la variabilidad vs grupos extremos), al modelo explicativo (biopsicosocial vs clínico) y al propio marco nosológico (dinámico y fisio patogénico vs estático y por consenso taxonómico).

Se han repasado y discutido las principales críticas que ha recibido RDoC (a recordar: respecto su validez y utilidad en casos clínicos fuera del ámbito de la investigación (Izhikevich, 2007); el profesar un fundamentalismo biológico que excluye influencias sociales o culturales (Berenbaum, 2013; Kraemer, 2015; McLaren & Franzcp, 2011; Whooley, 2014); y la necesidad de incluir el desarrollo de manera explícita en la matriz de RDoC (Mittal & Wakschlag, 2017; Sanislow, Quinn, & Sypher, 2015)

De la revisión se desprenden las limitaciones de los sistemas categoriales tradicionales para orientar la investigación en tratamiento y la necesidad de la confluencia entre psiquiatría y neurociencia para mejorar la comprensión de las enfermedades mentales. RDoC pretende mejorar la comprensión de la psicopatología a través de la propuesta de un enfoque integrador que guíe la investigación en salud mental.

En el segundo artículo “*Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self report questionnaires*” se revisó el contenido de 18 escalas de auto informe ampliamente utilizadas para medir sintomatología depresiva en niños y adolescentes con los siguientes objetivos a) valorar en qué medida exploraban los síntomas clínicos DSM b) ver en qué medida los instrumentos analizados diferían en términos de contenidos y generalización y c) valorar la adecuación del contenido del instrumento en términos de ajuste con el marco temporal estándar para la evaluación de sintomatología activa y del nivel de legibilidad del instrumento para el grupo de edad objetivo.

Nuestros resultados mostraron diferencias sustanciales entre instrumentos a la hora de explorar los síntomas. En promedio, los instrumentos exploraron el 50% de los criterios clínicos del DSM y la superposición de contenidos entre instrumentos fue baja. Además, la mitad de los instrumentos revisados no utilizaron el marco temporal estándar fijado en dos semanas para evaluar la sintomatología activa. Marcos temporales más cortos implican mayor sensibilidad, pero a costa de mayores tasas de falsos positivos y, por tanto, mayor riesgo de sobrediagnóstico. Asimismo, seis escalas discreparon respecto la edad de la población objetivo en cuanto al nivel de lectura requerido de los ítems. Una redacción inadecuada para el grupo de edad objetivo podría amenazar la confiabilidad de la información recopilada por dichas escalas.

De manera consistente con estudios previos (Eiko I. Fried, 2017; Santor et al., 2006; P Snaith, 1993) se encontraron diferencias considerables en el contenido de los ítems de las 18 escalas analizadas utilizadas para medir depresión en población infantojuvenil . La forma en que las escalas operativizaban los síntomas variaba considerablemente. Las diferentes escalas abordaban la depresión en función de definiciones muy diferentes del síndrome depresivo. Los resultados evidenciaron que los instrumentos de autoinforme no exploraban el TDM como la entidad clínica establecida por los sistemas de diagnóstico estándar.

El uso de herramientas de cribado inadecuadas puede implicar una gestión de recursos poco eficiente en un sistema de salud mental que lucha por brindar una atención adecuada a niños y adolescentes. Las herramientas de cribado deben ser suficientemente precisas como para identificar los casos potenciales y descartar los no casos.

Los proveedores de atención primaria, maestros o psicopedagogos escolares y profesionales de protección a la infancia y la adolescencia en tanto trabajan directamente con niños y adolescentes suelen ser los primeros en detectar signos de alarma de depresión. Es por ello, que se les debe proporcionar la capacitación, herramientas y el apoyo necesario para identificar las necesidades de salud mental en población infantojuvenil lo antes posible. Esta capacitación deberá incluir la competencia necesaria para poder valorar perfiles sintomáticos y no solo puntos de corte. Esto permitiría realizar una aproximación más precisa de la gravedad del cuadro, mejorando la orientación al tratamiento. Así como también detectar aquellos perfiles que, aunque no cumplen criterios, se encuentran en riesgo alto o con una interferencia igualmente alta en su día a día. Y, como consecuencia, mejorar la orientación de tratamiento.

La inclusión de los criterios diagnósticos y la homogenización de contenidos en las escalas de autoinforme puede mejorar la toma de decisiones diagnósticas y de manejo del paciente.

En el tercer artículo “*Prevalence of depression symptoms in the general population with fully structured interview with skips vs unconditional sequential assessment: implications for clinical and psychiatric epidemiology studies*” se compararon las prevalencias en sintomatología depresiva y en el diagnóstico de EDM condicionadas o no al diagnóstico algorítmico, en una muestra española representativa (<18 años) a través de un estudio transversal.

Nuestros resultados fueron consistentes con estudios previos donde se señalaba una tendencia a infraestimar los casos de EDM con CIDI (Y. Wu et al., 2020), revelando una tendencia a infra estimar casos utilizando el diagnóstico algorítmico, pasando de una prevalencia de EDM del 20% al 5%.

Del mismo modo, se producía una variación considerable en las prevalencias de los síntomas individuales, y las asociaciones entre los síntomas con el diagnóstico de EDM y entre sí.

Los síntomas más fuertemente asociados entre ellos fueron la tristeza y la anhedonia, así como la desvalorización/culpa y los problemas de concentración/indecisión. La tristeza y los problemas de concentración/indecisión obtuvieron las asociaciones más altas con el deterioro funcional.

En relación con la salud mental auto percibida fue llamativo el encontrar que entre el 50 y el 90% de los sujetos que cumplían criterios para un EDM calificaban su salud mental entre buena y excelente. Estos resultados señalaban la falta de *insight* como un posible obstáculo que puede contribuir a errores con el uso de diagnósticos algorítmicos.

Basándonos en nuestros hallazgos, el método utilizado para clasificar el estado de depresión es una consideración importante a tener en cuenta a la hora de realizar estimaciones sobre prevalencias. La introducción de un diagnóstico algorítmico implica una pérdida importante de casos y tiene como consecuencia la detección de menos perfiles sintomáticos.

Así, si la detección de casos depende del método utilizado no solo se hace imposible la generalización de conclusiones o comparación de casos de estudios que usan métodos diferentes, sino que se pone en tela de juicio el conocimiento disponible sobre el TDM.

Del mismo modo, nuestros resultados van en la línea de la creciente evidencia sobre la necesidad de analizar los síntomas depresivos individualmente (Borsboom & Cramer, 2013; Angélique O. J. Cramer et al., 2010; Eiko I. Fried & Nesse, 2015a; Hasler et al., 2004; Lux & Kendler, 2010) y de manera específica.

Una visión centrada en el análisis de síntomas completos podría contribuir a refinar nuestra comprensión de los trastornos del estado de ánimo. El uso y valoración de la prevalencia y cambios en los síntomas en lugar de cambios en el cumplimiento de los criterios podría ser el primer paso.

6.1 DISCUSIÓN GENERAL DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS ENCONTRADOS

Como hemos visto, la definición de consenso de TDM/EDM del DSM/CIE que requiere un mínimo de criterios de un listado resulta en una gran heterogeneidad diagnóstica porque hay muchas maneras de cumplir con los criterios. La evidencia reciente sugiere que esta heterogeneidad encubierta de los criterios diagnósticos DSM/CIE puede estar inhibiendo el progreso en la investigación sobre las bases biológicas de la enfermedad mental (Kenneth S. Kendler et al., 2013; Lux & Kendler, 2010; Thomas Insel, 2013) y entorpeciendo la toma de decisiones clínicas y el progreso en la eficacia y respuesta al tratamiento.

La estrategia de utilizar la suma de puntuaciones o el uso de algoritmos diagnósticos para identificar el trastorno puede implicar no solo una pérdida importante de casos que no están siendo detectados, sino también enmascarar información valiosa sobre la naturaleza de los síntomas de depresión o sus posibles causas y conllevar una menor detección de perfiles sintomáticos.

Este tipo de estrategia agrupa a individuos con síntomas muy heterogéneos en el mismo grupo diagnóstico, por lo que los pacientes evaluados no pueden compararse en cuanto a los síntomas a pesar de obtener puntajes similares o un diagnóstico positivo.

Desde una perspectiva clínica la evaluación diagnóstica simplemente no es suficiente, se necesita una valoración del perfil sintomático para poder determinar la gravedad, establecer un pronóstico y diseñar programas de tratamiento eficaces.

Nuestros hallazgos están alineados con la creciente evidencia de la necesidad de analizar los síntomas depresivos individualmente y de manera específica. Una visión centrada en el análisis de síntomas completos puede contribuir a refinar nuestra comprensión del TDM.

Como la evidencia ha señalado los síntomas difieren entre ellos en aspectos importantes como el grado de asociación con variables externas como el deterioro del funcionamiento psicosocial (Eiko I. Fried & Nesse, 2014), factores de riesgo (E. I. Fried, Nesse, Zivin, Guille, & Sen, 2014), variables demográficas y rasgos de personalidad (Lux & Kendler, 2010), eventos estresantes de la vida (A. O.J. Cramer, Borsboom, Aggen, & Kendler, 2012; Keller, Neale, & Kendler, 2007; Keller & Nesse, 2005, 2006) o polimorfismos genéticos (Jang, Livesley, Taylor, Stein, & Moon, 2004; Kenneth S. Kendler, Aggen, & Neale, 2013; Myung et al., 2012).

La investigación sobre diferencias entre síntomas individuales permitirá determinar qué síntomas específicos son comunes, graves, debilitantes y clínicamente relevantes en pacientes deprimidos, facilitando la búsqueda de grupos homogéneos desde el punto de vista etiológico y sintomático y, por lo tanto, aumentar la eficacia del tratamiento. El análisis de síntomas específicos ofrece oportunidades para investigar los factores biológicos que pueden estar relacionados con síntomas específicos.

De la misma manera, nuestros resultados apuntan no solo a la necesidad de explorar los 9 síntomas del DSM individualmente sino también a realizar una evaluación más detallada de los sub síntomas dentro de los síntomas compuestos. Así, por ejemplo, diversos metaanálisis han revelado que los problemas específicos del sueño como el insomnio o las pesadillas, pero no la hipersomnía, estaban relacionados con el comportamiento suicida (Pigeon, Pinquart, & Conner, 2012; Wang, Cheng, & Xu, 2019). Si insomnio e hipersomnía son opuestos, englobarlos en una misma categoría bajo el epígrafe ‘problemas de sueño’ puede estar obstaculizando el progreso.

Asimismo, incluso se podría valorar la inclusión de otros síntomas adicionales como el impulso disminuido o la desesperanza/impotencia, síntomas que han demostrado ser

tan eficaces o incluso más que algunos de los criterios diagnósticos actuales para distinguir entre pacientes con y sin TDM en un estudio llevado a cabo por McGlinchey et al. (2006). La evaluación de la clínica de ansiedad es también un área muy interesante a ser explorada, tal y como hemos visto en la introducción de la presente tesis, no solo por la elevada comorbilidad entre ambos trastornos (Kessler, Wai, Demler, & Walters, 2005) si no porque numerosos estudios han documentado el importante papel de la ansiedad en pacientes deprimidos, la cual predice una reducción de la eficacia del tratamiento (Fava et al., 2008; Gollan et al., 2012), así como la cronicidad del TDM, la hospitalización, la discapacidad (Van Loo et al., 2014) y el aumento de riesgo suicida (Hawton, Casañas I Comabella, Haw, & Saunders, 2013). La ira también se ha demostrado como un síntoma altamente prevalente en personas deprimidas y se ha asociado con un cuadro depresivo más grave, crónico y complejo (Judd, Schettler, Coryell, Akiskal, & Fiedorowicz, 2013). Las pesadillas también podrían incluirse en futuros cuestionarios de depresión, viendo que los individuos que sufren de pesadillas muestran un drástico aumento del riesgo de suicidio (Sjöström, Wærn, & Hetta, 2007).

La investigación basada en patrones de síntomas completos podrá esclarecer si estos síntomas pueden ser capaces de mejorar la predicción del curso o la respuesta al tratamiento.

No hay que olvidar que los síntomas escogidos como criterios para la depresión del DSM y la CIE son un pequeño subconjunto de posibles síntomas de depresión (McGlinchey et al., 2006; Zimmerman, Chelminski, McGlinchey, & Young, 2006) y se determinaron en gran medida por consenso clínico en lugar de evidencia empírica (Kenneth S Kendler & Zachar, 2008; Lux & Kendler, 2010; Zimmerman, McGlinchey, Young, & Chelminski, 2006).

Como hemos visto, a lo largo de la historia, la evaluación de los síntomas de depresión ha sido entendida como medida de una enfermedad subyacente (Schmittmann et al., 2013). Desde este punto de vista, la variabilidad sintomática entre los pacientes con TDM no es importante porque todos los síntomas tienen la misma causa subyacente. En tales modelos de causa común, los síntomas son resultados pasivos e intercambiables de un trastorno subyacente y los diversos perfiles de síntomas no socavan la unidad del trastorno (Schmittmann et al., 2013). Si los síntomas de depresión son pasivos e intercambiables de un trastorno latente (similar a los síntomas de enfermedades infecciosas), identificar y tratar el problema subyacente es, sin duda, la forma correcta de proceder.

Otra posibilidad, más acorde con los resultados de la presente tesis doctoral, podría ser que los pacientes deprimidos sufran numerosos síndromes que difieren en etiología, presentación de síntomas y predisposición biológica y que se agrupen en un espectro con amplios grados de deficiencia. Si esto es correcto, entonces las diferencias generalmente no reconocidas entre los pacientes con TDM pueden ayudar a explicar los hallazgos

inconsistentes y los resultados decepcionantes recientes, como la confiabilidad cuestionable del diagnóstico de depresión en los ensayos de campo del DSM-5 (Regier et al., 2013).

De hecho, en confluencia con diferentes hallazgos en neurociencia, ya ha habido cambios significativos en la concepción de algunos trastornos mentales en este sentido. Un claro ejemplo podría ser el Trastorno del Espectro del Autismo (TEA). Descrito originalmente como una forma de esquizofrenia infantil, posteriormente como un conjunto de trastornos del desarrollo relacionados (Trastorno Generalizado del Desarrollo No especificado, Trastorno de Asperger, Síndrome de Rett, Trastorno Desintegrativo Infantil) y, finalmente, como una condición de espectro con amplios grados de deficiencia, reconociendo una sintomatología común a todos los individuos en un amplio abanico de fenotipos.

Así, inicialmente solo se conceptualizaban los casos más graves con afectación cognitiva y en lenguaje quedando fuera del radar de la salud mental aquellos casos sin afectación en estos dominios, para posteriormente ir ampliando el radio y permitir la detección de otro tipo de casos.

A lo mejor con el TDM puede estar pasando algo parecido a lo que le ocurrió en su origen al TEA, que únicamente se están detectando los casos más graves, que son los casos clínicos, y estén quedando fuera otro tipo de casos que nos permitirían refinar nuestra comprensión sobre el TDM. A lo mejor la depresión es también un trastorno de espectro y por tanto requiere un abordaje diferente en función del punto en el que te encuentres en el espectro. Los resultados obtenidos en nuestro artículo “*Prevalence of depression symptoms in the general population with fully structured interview with skips vs unconditional sequential assessment: implications for clinical and psychiatric epidemiology studies*” señalando una infra detección de los casos de depresión con el uso de diagnósticos algorítmicos podría avalar esta posibilidad.

Habitualmente en investigación, en un intento de reducir la heterogeneidad en sus muestras, se limitan los participantes a aquellos con diagnósticos “puros”. De esta manera, no se incluyen a personas que representan el espectro más amplio de funcionamiento o con trastornos relacionados. Sin embargo, este tipo de variación puede ser importante para comprender los contribuyentes subyacentes a la salud y la enfermedad mental. Como señala RDoC se necesita ampliar la heterogeneidad en las muestras analizadas para poder así analizar constructos dimensionalmente, a lo largo de un espectro de funcionamiento, independientemente de los límites actuales de los trastornos mentales (Insel et al., 2010).

La epidemiología supone un campo ideal para poder contrastar y modelizar grupos grandes de alta variabilidad en los que encontrar el rango completo de expresión dimensional con datos a lo largo de toda la vida (Rapado-Castro et al., 2015), puesto que permitirían estudiar patrones de síntomas completos. La evaluación de toda la gama de síntomas es crucial para capturar la heterogeneidad del síndrome depresivo. Como hemos

visto, en nuestro artículo “*Prevalence of depression symptoms in the general population with fully structured interview with skips vs unconditional sequential assessment: implications for clinical and psychiatric epidemiology studies*” al evaluar el patrón de síntomas completos aparece un 75% casos de depresión que no estaban siendo detectados. Es cierto que los casos detectados por CIDI son casos con depresión y, posiblemente, casos semejantes a las que se ven en la práctica clínica habitual, pero puede ser que, al igual que ocurría con el autismo hace tiempo, a lo mejor la propia definición de lo que es un TDM impide reconocer y detectar otros casos, posiblemente menos graves. Y, a lo mejor, esa parte que no está siendo visibilizada es clave para la comprensión del TDM. Tal vez al incluir toda la gama de gravedad en estudios futuros se logre avanzar en el descubrimiento de mecanismos de disfunción.

Tal y como se ha señalado con anterioridad (ver McGlinchey et al. (2006)) creemos que se debería prestar mayor atención a los problemas de construcción nosológica y al establecimiento de criterios diagnósticos empíricamente validados. Los criterios actuales del DSM representan la base sobre la que se han basado y se basaran innumerables ensayos de investigación y enfoques de tratamiento clínico y, por tanto, sesgan la información obtenida en estudios de investigación, puesto que solo se está incluyendo una parte de la población afectada. Como apunta RDoC los modelos categoriales dan por preexistente una entidad psiquiátrica como enfermedad específica. Se parte de una definición de trastornos que agrupan síntomas característicos como una estrategia de diagnóstico al síntoma, sin explicitar los mecanismos de disfunción que expliquen los síntomas.

En un artículo que precede el lanzamiento del DSM III (Ver Feighner et al. (1972)) ya se avisaba que los criterios propuestos no debían ser considerados definitivos, ni probados, sino que se creaban como medio para facilitar la comunicación entre profesionales en un momento en que el lenguaje para describir la psicopatología dependía de la orientación en estuviera formado el evaluador.

Y, aun así, clínicos e investigadores tienden a abordar los diagnósticos del DSM y los criterios que lo componen como un hecho aceptado desde el cual avanzar para abordar otras preguntas de investigación (por ejemplo, resultados de tratamiento) en lugar de algo que debe ser estudiado. Parece que lo que tenía que ser un código para facilitar la comunicación se ha convertido en patología. Pero el código no es la patología, tal y como muestra la elevada heterogeneidad encontrada en las escalas autoreportadas de depresión en nuestro artículo “*Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self-report questionnaires*”. Nuestro conocimiento está condicionado a la manera en que recogemos los datos. Si recogemos los datos como siempre vamos a obtener los resultados de siempre. Como apunta RDoC a lo mejor para hacer investigación no nos podemos guiar por el criterio clínico.

Los criterios clínicos para definir un trastorno, aunque creados a través del consenso de médicos expertos, son algo arbitrarios. Las investigaciones indican que existen

similitudes importantes entre aquellos cuyos síntomas cumplen los criterios de un trastorno frente a aquellos que simplemente no alcanzan el límite para el diagnóstico debido a que presentan menos síntomas o son menos graves.

Para comprender el espectro completo de la salud y la enfermedad mental, es importante adoptar conceptualizaciones dimensionales. Por lo tanto, dividir a los sujetos de investigación en dos grupos según el recuento de síntomas puede oscurecer información importante sobre las formas en que la psicopatología emerge gradualmente a lo largo del desarrollo, cómo operan los factores de riesgo y cómo se pueden implementar los resultados cuantitativos de los ensayos de prevención y tratamiento.

Siguiendo esta línea, desde hace tiempo, la literatura sugiere dirigir los estudios hacia la investigación de factores transdiagnósticos, como la regulación emocional en los trastornos emocionales, que pueden contribuir al desarrollo y mantenimiento de diversas formas de psicopatología como un enfoque más fructífero para mejorar nuestra comprensión de la psicopatología (Aldao, 2012; Aldao, Nolen-Hoeksema, & Schweizer, 2010; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2012; Kring & Sloan, 2010). Esto permitiría desarrollar nuevos tratamientos enfocados en características compartidas de múltiples trastornos (Fernandez, Jazaieri, & Gross, 2016).

Asimismo, los resultados de la presente tesis doctoral confirman la idea de que ninguna evaluación del estado psicopatológico es independiente de la confiabilidad y validez de los métodos utilizados para explorar la presencia de un diagnóstico, ya sea una entrevista clínica no estructurada, una escala de autoinforme o un instrumento altamente estructurado administrado por entrevistadores legos. Y no solo eso, sino que el método utilizado para clasificar el estado de depresión es una consideración importante a tener en cuenta en la generalización de resultados obtenidos. Así, nuestros hallazgos son contrarios a la creencia común que diferentes estándares de referencia pueden ser usados de manera equivalente en la investigación en salud mental e implican que la práctica rutinaria de utilizar diferentes escalas como medidas intercambiables de depresión es problemática y puede plantear una gran amenaza para la generalización y replicabilidad de la investigación de la depresión y del conocimiento derivado. Así, la manera de recoger la información no solo condiciona nuestro conocimiento sobre el TDM sino que también puede impedir la detección de algunos casos y el estudio de resultados de tratamiento.

El método estándar para establecer una escala de depresión como buena escala es identificar una gran validez convergente con otros instrumentos bien establecidos. Sin embargo, una alta correlación de sumas de puntajes de ninguna manera garantiza que dos escalas midan el mismo constructo tal y como hemos demostrado en nuestro artículo *“Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self-report questionnaires”*. Abordar este desafío de manera empírica permitiría a la comunidad científica evaluar mejor si los resultados de un estudio particular corren el riesgo de estar sesgados debido a la selección de un instrumento específico. Además, a

menudo algunas escalas gold standard con las que se comparan escalas novedosas tienen propiedades psicométricas insuficientes (Bagby, Ryder, Schuller, & Marshall, 2004). En nuestro artículo “*Prevalence of depression symptoms in the general population with fully structured interview with skips vs unconditional sequential assessment: implications for clinical and psychiatric epidemiology studies*” realizado con la entrevista CIDI, a menudo usada como *gold standard*, hemos encontrado un 75% de casos que cumplen criterios de depresión y que son invisibles en estudios epidemiológicos con el uso del diagnóstico algorítmico utilizado por CIDI. En este caso, si comparamos entrevistas novedosas con CIDI es probable que cada vez estemos sesgando más nuestra visión sobre lo que es un caso.

Así, nuestros resultados proporcionan evidencia de la necesidad de utilizar diferentes enfoques de evaluación. Utilizar diferentes enfoques o múltiples escalas para medir la depresión puede permitir a los investigadores determinar la solidez de sus hallazgos: si diferentes escalas explican cantidades muy diferentes de varianza en una regresión, se desempeñan de manera diferente como mediador o moderador, conducen a incluir sujetos muy diferentes en un estudio, o resultan en diferentes niveles de respuesta al tratamiento, será señal de que existe un problema que merece un mayor estudio (Eiko I. Fried, 2017).

Tal y como recoge el Plan Estratégico para la Investigación de los Trastornos del Estado de Ánimo del Instituto Nacional de Salud Mental (National Institute for Mental Health, 2003) (p. 93): “los instrumentos más utilizados en entornos clínicos generalmente han fallado en documentar claramente los síntomas experimentados por los individuos y [no lidian] eficazmente con la heterogeneidad de depresión [...]”. Se necesitan escalas enfocadas en la evaluación confiable de los síntomas de depresión. Estas deben construirse con el objetivo de medir síntomas específicos de forma fiable, no medir un trastorno subyacente para el cual no hay evidencia después de medio siglo de literatura psicométrica (Eiko I. Fried et al., 2016).

La homogeneización de contenidos a explorar junto con la inclusión de los criterios diagnósticos DSM en las escalas de auto informe, y el uso y valoración de la prevalencia y cambios en los síntomas en lugar de cambios en el cumplimiento de los criterios podrían ser los primeros pasos.

Otro aspecto a tener en cuenta en el desarrollo de medidas confiables de depresión es el riesgo de omitir a aquellos que tienden a negar la significación de su sintomatología y que tienen poca alfabetización en salud mental; al confiar en el auto reporte de síntomas y valoración de su gravedad por parte del propio sujeto (en contraste con la exploración clínica). De hecho, hay datos que han demostrado que la alfabetización en salud mental en la comunidad es muy baja incluso en aquellos casos diagnosticados con TDM (Goldney, Fisher, & Wilson, 2001). En esta misma línea, un resultado particularmente llamativo en nuestro estudio “*Prevalence of depression symptoms in the general population with fully structured interview with skips vs unconditional sequential assessment: implications for*

clinical and psychiatric epidemiology studies” es con relación a la salud mental auto percibida. Así, a pesar de encontrar un empeoramiento en la salud mental percibida a medida que aumentaba el número de síntomas, un gran porcentaje (entre el 50 y 90%) de la población estudiada con entre 5 y 9 síntomas (suficientes como para cumplir diagnóstico de EDM) calificaban su salud mental entre buena y excelente. Estos resultados son muy superiores a los encontrados en la literatura (Yen et al., 2005) y señalan la falta de *insight* como un posible obstáculo que puede contribuir a la pérdida de casos. Por lo que, en valoraciones no realizadas por un especialista en la salud mental, podría ser interesante incluir una medida de valoración del *insight*.

Recapitulando, los avances en la comprensión del TDM demandan la implicación de aspectos clínicos en el desarrollo diagnóstico tanto categórico como algorítmico. Con los métodos actuales de detección, tanto basados en cuestionarios como basados en un diagnóstico algorítmico, es difícil realizar un diagnóstico certero. A su vez, los problemas de contenido son comunes usando esta metodología. Esto representa un obstáculo tanto en investigación como en el manejo eficiente del paciente.

El primer paso puede ser modificar nuestra manera de investigar y recoger datos.

Si queremos identificar los casos de depresión habrá que definir muy bien los síntomas a explorar (de inclusión obligatoria los síntomas de depresión definidos por consenso), y construir instrumentos que garanticen la evaluación de dichos síntomas de manera individual y específica e incluyendo el marco temporal estándar para la evaluación de sintomatología activa. Esto garantizaría una gestión de los recursos disponibles mucho más eficiente.

6.2 UN EJEMPLO DE POSIBLES IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Para vislumbrar el posible impacto clínico que el uso de diferentes instrumentos de evaluación puede tener usaremos dos perfiles sintomáticos distintos de dos pacientes inventados para analizar los resultados que obtendrían en tres escenarios distintos de evaluación: usando dos escalas autoinforme (BDI y PHQ), usando la entrevista CIDI estándar y en una evaluación clínica realizada por un especialista en salud mental.

6.2.1 Paciente A

La paciente A es una paciente de 18 años que lleva unos meses sintiéndose “mal” sin saber especificar mucho más, lo que sí sabe es que lleva tiempo que le cuesta mucho quedarse dormida (tarda entre 2-3h una vez se acuesta) y además cuando por fin consigue quedarse dormida tiene muchas pesadillas de contenido agresivo. Esto hace que durante el día se encuentre muy cansada y le cueste hacer las actividades de su día a día. No obstante, es una chica inteligente (ella misma se considera así y tiene un diagnóstico previo

de altas capacidades) y ha conseguido que su rendimiento y actividades del día a día casi no se vean afectadas. La paciente dirá que sabe que algo está mal dentro de ella, que lleva tiempo sintiéndose así y que no considera que las cosas puedan cambiar. Siente que no puede soportarlo más y quiere acabar con todo. Ha buscado por internet que el ibuprofeno en dosis altas puede ser letal y ha ido a la farmacia a comprar 3 cajetines de ibuprofeno de 1 g, que guarda con la intención de ingerirlos el día de su cumpleaños (en un mes) si no ha conseguido dejar de sentirse así. Además, hace un mes, en un momento en que se encontraba peor tomó 5 paracetamoles acompañados de cerveza con finalidad autolítica, no pidió ayuda, se fue a dormir con la intención de morir. Al día siguiente se despertó y estaba bien. No lo ha comentado con nadie.

6.2.1.1. *Síntomas DSM positivos*

- Estado de ánimo deprimido (se siente vacía y sin esperanza)
- Insomnio (tarda 2-3 horas en quedarse dormida)
- Fatiga o pérdida de energía (se siente muy cansada de llevar a cabo las actividades del día a día)
- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse (hay una disminución, aunque el funcionamiento previo fuera muy alto y haya poca afectación)
- Pensamientos de muerte recurrentes (de hecho, hay un plan suicida)
- Malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral u otras áreas importantes de funcionamiento (realizar las mismas actividades le supone un sobre esfuerzo e importante malestar)

6.2.1.2. *Evaluación a través de escalas de autoinforme*

- a) PHQ: Puntúa 1 en sentirse sin esperanzas; 2 en dificultades para quedarse dormida; 2 en sentirse cansada; 1 en sentirse mal consigo misma y 3 en pensamientos de que estaría mejor muerta.

Obtiene una puntuación total de 9, compatible con depresión leve.

- b) BDI: Puntúa 2 en pesimismo; 3 en pensamientos suicidas; 1 en pérdida de energía; 2 en cambios en hábitos de sueño; 1 en problemas de concentración y 1 en cansancio/fatiga.

Obtiene una puntuación de 11 en el BDI, compatible con depresión mínima.

Dado que no se alcanzan puntos de corte diagnósticos, si la paciente hubiera sido evaluada con ellos por un no especialista en salud mental, sin ser acompañado de una valoración del perfil sintomático o de una entrevista para explorar en mayor medida la sintomatología recogida, no hubiera sido derivada a servicios de salud mental. Esto podría complicar el pronóstico e influir en aumentar la propia desesperanza de la paciente (al sentir que no se la va a poder ayudar). A su vez, a pesar de responder afirmativamente

los ítems de ideación suicida, una lectura basada únicamente en puntos de corte hubiera ocultado esta información con posibles consecuencias dramáticas para este caso.

Pero podría ser que la chica no haya sabido bien qué responder a algunas de las preguntas por tener poco entendimiento de lo qué le pasa o por qué le pasa, sumado a una elevada deseabilidad social por la que podría tender a minimizar lo qué le pasaba para demostrar una buena imagen de sí misma.

6.2.1.3. Evaluación a través CIDI estándar

En las preguntas de cribado contesta negativamente debido a sus dificultades para identificar emociones y no sentirse identificada con las emociones exploradas ni con la idea de se siente así la mayor parte del día casi todos los días. Al obtener un cribado negativo no se le pregunta ninguno de los siguientes ítems. Aunque es posible que si le hubieran preguntado directamente por el síntoma hubiera respondido afirmativamente al ítem de sentirse sin esperanzas sobre el futuro. Tampoco se explora la ideación suicida y pierde la oportunidad de recibir ayuda.

6.2.1.4 Evaluación clínica por especialista en salud mental

Al ser evaluada por un especialista, la paciente explica que, desde hace unos 3 meses, sin claro desencadenante, empieza a sentirse mal. Le cuesta identificar ese malestar con una emoción, pero finalmente acaba identificando el malestar con un sentimiento de vacío. Si bien a pesar de mantener la funcionalidad preservada (tiene un diagnóstico previo de altas capacidades) lo hace a costa de un gran sobre esfuerzo y malestar asociados y describe la aparición de este malestar con un importante impacto en su vida diaria.

Durante la entrevista se objetivan importantes dificultades para identificar sus propias emociones (alexitimia). Además de una preocupación marcada por la imagen que da de sí misma y cierta estigmatización sobre las implicaciones que puede suponer tener un trastorno de salud mental. La paciente reconoce cierta sensación de fracaso personal por no poder manejar ella sola esta situación.

Explica que desde que se inició el malestar ha empezado a realizarse autolesiones frecuentes con finalidad ansiolítica. En la actualidad se siente poco esperanzada en que las cosas vayan a cambiar o mejorar.

A nivel de red no identifica ningún grupo de apoyo primario. Está independizada de su familia de origen y comparte piso con otras estudiantes de primer año de carrera por las que no siente especial simpatía (considera que son poco responsables). Refiere que, a pesar de llevarse bien con la gente, no tiene ningún amigo íntimo. Reconoce dificultades para compartir y expresar deseos y necesidades, así como para pedir ayuda.

Al preguntar por ideación autolítica, reconoce planes estructurados. Se exploran factores de riesgo (escasa red de apoyo, fácil acceso a medios letales, insomnio y pesadillas, no miedo a la muerte, elevada tolerancia al dolor físico, ideas de desesperanza, intento

autolítico previo reciente) y factores de protección (únicamente reconoce elevado sentido de la responsabilidad). Reconoce dificultades para frenar el impulso si este llega a ser muy alto.

La valoración clínica de la paciente es de elevada gravedad con una necesidad de intensificación del tratamiento en el momento actual. Se plantea derivación a Hospital de Día para contención de la ideación autolítica y tratamiento intensivo, en contexto de escasa red de soporte en entorno inmediato.

6.2.2. Paciente B

El paciente B es un varón de 18 años. Desde hace años siente que no vale nada, se siente inútil, incapaz de tomar decisiones por sí mismo. Se define como pesimista, no cree que las cosas vayan a mejorar. Dice sentirse triste, además de cansado y sin energía, le cuesta concentrarse en los estudios. Duerme unas 12 horas al día (10h por la noche más una siesta de 2 h durante el día). Se culpa de todas las cosas malas que suceden a su alrededor. Ha perdido 5kg de peso el último mes porque se siente mal consigo mismo y lleva tiempo reduciendo las ingestas. Alguna vez ha pensado en la mortalidad y en su propia muerte, pero nunca ha pensado en el suicidio y dice que, aunque quisiera, no podría hacerlo pues tiene mucho miedo a la muerte y al dolor. Realiza absentismo intermitente a la universidad por sentir que le resulta muy difícil prestar atención y tener miedo a hacer el ridículo. Cuando se queda en casa, lee, chatea con compañeros de la universidad o bien juega a videojuegos. Dice disfrutar de estas actividades, aunque de forma menos intensa a como solía hacerlo hace años.

6.2.2.1. Síntomas DSM positivos

- Estado de ánimo deprimido (se siente triste)
- Disminución del interés o placer en hacer las cosas (disfruta, pero de forma menos intensa a como solía hacerlo)
- Hipersomnia (duerme 12 horas al día)
- Fatiga o pérdida de energía (cansado/sin energía)
- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse (le cuesta concentrarse en las clases)
- Malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral u otras áreas importantes de funcionamiento (tendencia al aislamiento y absentismo intermitente)

6.2.2.2. Evaluación a través de escalas de autoinforme

- c) PHQ: Puntúa 3 en poco interés o placer en hacer cosas; 3 en sentirse decaído o deprimido; 3 en dormir demasiado; 3 en sentirse cansado; 3 en sin apetito; 3 en sentirse mal con él mismo, ser un fracaso; 3 en dificultades de concentración; 3 en pensamientos que estaría mejor muerto.

Obtiene una puntuación total de 24 compatible con una depresión severa.

- d) BDI: Puntuación 3 en tristeza; 2 en pesimismo; 3 en fracaso; 3 en sentimientos de culpa; 3 en disconformidad con uno mismo; 3 autocrítica; 1 pensamientos suicidas; 3 indecisión; 3 en desvalorización; 3 en pérdida de energía; 3 en cambios en hábitos de sueño; 3 en cambios de apetito; 3 en problemas de concentración, 3 en cansancio/fatiga.

Obtiene una puntuación total de 40, compatible con una depresión grave.

En este caso, las herramientas disponibles serían capaces de detectar el caso y, así, abrir la puerta a recibir la ayuda que necesita. Probablemente este paciente sería derivado a servicios de atención especializada y, posiblemente, desde atención primaria se iniciaría un tratamiento con antidepresivos al puntuar como depresión severa en dos escalas de autoinforme. No obstante, por el perfil que presenta podría haber sido manejado con psicoterapia en modalidad exclusiva sin necesidad de combinarlo con tratamiento psicofarmacológico.

6.2.2.3. Evaluación a través CIDI estándar

Obtiene un screening y una puntuación positivos en los siguientes bloques sintomáticos: Depresión y anhedonia; peso; sueño; fatiga; desvalorización/culpa; concentración; suicidio.

Puntuaría como caso positivo y el administrador lego podría animarle a acudir a su médico de cabecera a solicitar una valoración por un posible episodio depresivo.

6.2.2.4. Evaluación clínica especialista en salud mental

Al ser explorado, el paciente B sitúa el inicio del ánimo triste o deprimido hace 2'5 años, presentando un perfil más distímico. Durante la visita se objetiva una alteración de la imagen corporal y un muy bajo autoconcepto. La disminución del apetito y pérdida de peso no parecen originados por un cuadro afectivo sino por un deseo voluntario de perder peso y por temor a engordar, abriendo la posibilidad a la presencia de un posible trastorno de la conducta alimentaria no especificado.

De la misma manera, se objetiva una tendencia a un afrontamiento poco funcional, centrado en la emoción, con tendencia a la evitación.

Presenta una importante red de apoyo, convive con sus padres, tiene pareja y un grupo de amigos con los que sale siempre el fin de semana.

La indicación sería de psicoterapia como primera línea de intervención, centrada en modificar el estilo cognitivo, como la tendencia al pensamiento negativo repetitivo y las cogniciones depresógenas (visión negativa de él mismo, el mundo y el futuro) y a mejorar el afrontamiento, trabajando la exposición a situaciones previamente evitadas. El tratamiento se desarrollaría a nivel ambulatorio en su Centro de Salud Mental de referencia.

Se valoraría combinar con tratamiento psicofarmacológico según evolución.

6.2.3 Conclusiones sobre los resultados de evaluación de los pacientes viñeta

Este es un ejemplo de cómo el método utilizado para identificar y clasificar la depresión influye en los casos detectados y su valoración. Existen francas contradicciones en la valoración diagnóstica realizada por los distintos métodos.

El objetivo que motivó el desarrollo de medidas para evaluar la depresión fue el de elaborar instrumentos que permitieran adquirir información fiable y válida que guiara las decisiones de manera similar a como lo haría un especialista en salud mental, pero de manera más rápida y económica. Si bien, como hemos visto, las decisiones a las que se están llegando con el uso de estos instrumentos pueden diferir de aquellas tomadas por un especialista en salud mental. Por lo que en lugar de agilizar el proceso de evaluación psicológica pueden estar obstaculizándolo.

Mediante el ejemplo propuesto con dos pacientes que presentan distintos perfiles, inspirados en la experiencia en la valoración de pacientes reales, se pretende resaltar cómo el manejo de los casos en atención especializada está determinado por el perfil clínico de los pacientes. El análisis de este perfil es el que guiará el tratamiento en cada caso particular. Sin embargo, vemos cómo diferentes procedimientos (cuestionarios, entrevista estructurada, y valoración clínica) llegan a conclusiones diferentes sobre la gravedad y el estado clínico de los pacientes A y B. Por supuesto, estas conclusiones conducen a un manejo diferente de cada uno de los dos casos.

Es por esto por lo que se necesitan herramientas sensibles a diferentes perfiles sintomáticos y que ofrezcan resultados concordantes. Asimismo, es necesario capacitar a los profesionales de entornos no especializados, responsables de la detección y cribado de casos, en la interpretación y detección de los perfiles que resulten de estas herramientas. No olvidemos que el objetivo último es conseguir un sistema que permita una toma de decisiones eficaz y concordantes que homogenice las decisiones entre entornos especializados y no especializados. Los procedimientos utilizados en todos los entornos deben tanto distinguir de manera efectiva los casos para derivarlos a un manejo en servicios especializados en salud mental como garantizar la atención en servicios no especializados de aquellos pacientes cuya gravedad así lo requiera. De esta forma, procedimientos diagnósticos equivalentes facilitarían un mejor manejo de los pacientes y una gestión más eficiente de los servicios de salud.

6.3. IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS DE LA TESIS DOCTORAL

La presente tesis ha tratado de dilucidar algunos aspectos que pueden estar dificultando tanto la detección de casos como el progreso en investigación sobre el TDM.

Nuestros hallazgos evidencian que el método utilizado para clasificar la depresión es una consideración importante para tener en cuenta, puesto que influye en el número y tipo de casos que se detectan.

El TDM es una enfermedad común que limita severamente el funcionamiento psicosocial y disminuye la calidad de vida (Malhi & Mann, 2018), a menudo, poco reconocida, diagnosticada y tratada.

La detección efectiva y el diagnóstico temprano es un primer paso crucial para la recuperación, así como para reducir el sufrimiento, discapacidad y la muerte por suicidio asociadas al TDM.

El uso de estrategias de cribado inadecuadas implica un manejo ineficiente de los recursos para proveer un cuidado adecuado.

La detección temprana a menudo se realiza fuera de los servicios de salud mental especializada. Los médicos de atención primaria están en una posición privilegiada para poder detectar problemas de salud mental. Sin embargo, estudios previos han sugerido que éstos tienden a considerar los pacientes psiquiátricos como difíciles y poco gratificantes de tratar (Buchanan & Bhugra, 1992). La percepción de los profesionales de la salud sobre la enfermedad mental y su actitud hacia los enfermos mentales puede influir en sus decisiones en la práctica diaria (Corrigan et al., 2014). Esto puede conllevar graves consecuencias, más si tenemos en cuenta el contexto actual en España, en que son los médicos de atención primaria la principal puerta de entrada al sistema de especialización en salud mental.

En población infantojuvenil, además de los médicos de atención primaria, otros profesionales que trabajan directamente con niños y adolescentes (como maestros, psicopedagogos y servicios de protección al menor) pueden ser los primeros en detectar y, por tanto, derivar a servicios especializados. Sin embargo estos colectivos, a menudo, también presentan una actitud negativa hacia las enfermedades mentales (K, N, L, Z, & M, 2012).

Es por ello, que a los servicios no especializados se les debe proporcionar la capacitación, herramientas y el apoyo necesario para identificar las necesidades de salud mental lo antes posible, mejorando el conocimiento y comprensión de las enfermedades mentales.

Con tal finalidad se deberían fomentar e implementar más relaciones de colaboración entre los servicios con mayor facilidad para detectar casos y los equipos especializados en salud mental, lo que permitiría a los profesionales no especialistas aumentar su confianza en el manejo de los pacientes con problemas de salud mental y mejorar la atención general para este colectivo.

Así, un primer paso podría pasar por facilitarles escalas que incluyeran los criterios diagnósticos, así como lograr la homogenización de contenidos entre las diferentes escalas. Esto permitiría que todas las escalas pudieran ser intercambiables entre sí y los resultados obtenidos no dependieran de la escala en particular. De la misma manera, podría ser interesante incluir una medida de *insight* en las propias escalas o bien capacitar a los profesionales que realizan la evaluación para poder valorarlo de forma breve y eficaz.

Asimismo, se les debería instruir en la importancia de valorar perfiles sintomáticos, y no solo puntos de corte. Estas acciones podrían permitir mejorar la detección de aquellos perfiles que actualmente no están siendo detectados o que, aunque no cumplen criterios, se encuentran en riesgo alto o con una interferencia igualmente alta en su día a día, así como mejorar la orientación y manejo de los distintos casos detectados.

De la misma manera, la investigación sobre diferencias entre síntomas individuales y específicos y el estudio de patrones de síntomas completos, permitiría determinar que síntomas son comunes, graves, debilitantes y clínicamente relevantes, facilitando la búsqueda de grupos homogéneos y mejorando la orientación y eficacia de los tratamientos.

El uso y valoración de la prevalencia y cambios en los síntomas en lugar de cambios en el cumplimiento de los criterios categoriales podría ser el primer paso. Esto, asimismo, permitiría realizar una mejor estimación sobre prevalencias y carga de enfermedad.

Es necesario poder realizar estudios futuros basados en grandes poblaciones, pero explorando precisamente estos patrones de síntomas completos, evitando el uso de elementos de cribado y priorizando la exploración de todos los síntomas a nivel individual y específico para capturar la heterogeneidad del síndrome depresivo y poder así estudiar el constructo dimensionalmente.

Finalmente, en un esfuerzo por mejorar la detección y prevención del suicidio, el síntoma de suicidio debería ser explorado siempre y de manera específica.

Como conclusión, la implementación de las acciones propuestas, basadas en los resultados obtenidos, permitiría, por un lado, la identificación de perfiles sintomáticos que pueden influir en refinar nuestra comprensión del TDM, sobre su prevalencia y carga. Y, a un nivel más práctico, la mejora en la detección y manejo de los pacientes con sintomatología depresiva.

6.4. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La presente tesis doctoral tiene algunas fortalezas. En primer lugar, proporciona una visión global de aspectos categóricos y cuantitativos referidos a un trastorno mental de los más prevalentes como es el TDM.

A su vez, se ha enfatizado el análisis de síntomas individuales y específicos por encima de las categorías, lo cual permitirá investigar mejor diferentes perfiles sintomáticos y cómo se exploran las expresiones específicas de los síntomas clínicos compuestos. Este enfoque es fundamental cuando se explora la frecuencia de los síntomas o la capacidad de respuesta a los tratamientos.

Además, utilizando una clasificación de contenidos de consenso (criterios DSM/CIE), se ha proporcionado un valor cuantitativo de superposición de contenido entre diferentes escalas de las más utilizadas en población infantojuvenil para medir depresión.

De la misma manera, se han comparado las prevalencias del EDM usando el diagnóstico algorítmico o sin usarlo utilizando un procedimiento algorítmico de consenso internacional para la evaluación de la depresión en una población amplia y representativa.

Los resultados de la presente tesis doctoral deben leerse teniendo en cuenta las siguientes limitaciones. En primer lugar, en el análisis de instrumentos, nos hemos centrado solo en escalas auto reportadas para evaluar la depresión en población infantojuvenil y no hemos realizado el mismo análisis con aquellas destinados a población adulta. Esto es así porque en población adulta estudios previos (ver Fried (2017) y Snaith (1993)) ya habían referido una falta de acuerdo en contenidos explorados en escalas dirigidas a población adulta. De la misma manera, nos parecía muy importante valorar el tipo de escalas de cribado dirigidas a población infantojuvenil por la complejidad que conlleva la evaluación a este tipo de población, donde, como se ha comentado en la introducción, son muchos los factores que pueden entorpecer la obtención de información útil y fiable (por ejemplo, información referida por terceros, demanda no propia, escasa colaboración del paciente, etc.).

En segundo lugar, hemos utilizado la entrevista CIDI en una versión auto administrada. Existen otras entrevistas estructuradas como la SCID conducidas por un profesional entrenado. Estudios futuros deberán analizar patrones de síntomas completos con estos otros instrumentos y así poder comparar resultados obtenidos en nuestra tesis doctoral. De la misma manera, sería muy interesante poder realizar esta exploración en infantojuvenil .

Otra limitación en relación con el uso de CIDI tiene que ver con que evalúa los síntomas en los últimos 12 meses y a lo largo de la vida, y luego determina si esos síntomas están presentes actualmente usando solo una pregunta. Valdría la pena saber si esta evaluación es representativa de la patología puesto que los síntomas pueden darse en distintos momentos y no coexistir. Sin embargo, en algunos análisis preliminares al respecto de los datos analizados parece que la aparición de síntomas es simultánea.

En cuarto lugar, hemos intentado descomponer lo máximo posible los síntomas compuestos para realizar una exploración individual y específica de los mismos. Sin embargo no ha sido posible separar la desvalorización de la culpa ni los problemas de concentración de la indecisión en la entrevista CIDI. Estudios futuros deberán explorar si las prevalencias de estos síntomas varían al separarlos o si los síntomas difieren entre ellos en el grado de asociación con el diagnóstico de EDM o entre ellos.



7

CONCLUSIONES

En base a los resultados de esta tesis doctoral, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El paradigma de evaluación categórico de Feighner, desarrollado para mejorar la comunicación entre profesionales, ha evolucionado en un sistema nosológico consensuado de diagnósticos basados en el registro de síntomas. Este sistema muestra importantes limitaciones para la determinación de las bases biológicas, sociales y funcionales de la enfermedad mental.
2. Los sistemas de clasificación categóricos de consenso agrupan manifestaciones muy heterogéneas de síntomas en categorías nosológicas idénticas, lo que impide distinguir patologías concretas dentro de estas agrupaciones sindrómicas.
3. Un enfoque de estudio de la enfermedad mental de abajo a arriba (de los síntomas a la enfermedad) podría permitir una mejor comprensión de la psicopatología, con un enfoque integrador de tipo biopsicosocial.
4. Las entrevistas diagnósticas, como sistemas de evaluación que sirven de estándar diagnóstico del Trastorno Depresivo Mayor (TDM), se adhieren a sistemas categóricos DSM o CIE. La estrategia algorítmica implica la introducción de decisiones que pueden sesgar el resultado de la evaluación y dificultan la evaluación de la gravedad.
5. Los cuestionarios para la evaluación del TDM, que utilizan una estrategia no algorítmica y crean puntuaciones para la interpretación cuantitativa, evalúan de forma secuencial todos los síntomas, sin introducir sesgos en el recorrido de la evaluación. Sin embargo, la heterogeneidad de los contenidos en diferentes cuestionarios condiciona las interpretaciones posibles de las puntuaciones.
6. Para una toma de decisiones adecuada, en la evaluación con orientación diagnóstica mediante cuestionarios, es esencial que los contenidos evaluados respondan al constructo clínico, y basen las puntuaciones solo en la sintomatología relevante para la decisión diagnóstica.
7. Tanto en la evaluación algorítmica como cuantitativa del TDM, el uso de síntomas compuestos debe ser evitado, aunque estos se traten de observaciones sobre fenómenos relacionados (por ejemplo, la pérdida y ganancia de peso, el insomnio e hipersomnias). Los síntomas deben ser explorados de manera individual

y específica, ya que de otra forma se pueden llegar a conclusiones basadas en manifestaciones opuestas con implicaciones clínicas distintas.

8. Tanto los sistemas de evaluación mediante algoritmos diagnósticos con entrevistas estructuradas como el uso de puntuaciones cuantitativas agrupan síntomas distintos en una sola categoría nosológica. Este hecho implica asumir una homogeneidad clínica dentro de categorías diagnósticas que no es respaldada por la evidencia.
9. Las agrupaciones sintomáticas en puntuaciones o categorías únicas conllevan un menor aprovechamiento de información valiosa contenida en los perfiles de síntomas. Un análisis centrado en los perfiles de síntomas individuales y específicos permitiría la detección de todos los casos sintomáticos, y el análisis de su variabilidad, lo que puede dar nuevos resultados en las asociaciones entre los síntomas y su relación con las entidades clínicas.
10. Se necesitan herramientas sensibles a diferentes perfiles sintomáticos y que ofrezcan resultados concordantes. Asimismo, es necesario capacitar a los profesionales de entornos no especializados, responsables de la detección y cribado de casos, en la interpretación y detección de los perfiles que resulten de estas herramientas. Esto puede mejorar el manejo de pacientes y la eficiencia en el uso de recursos en el sistema de salud.
11. La toma de decisiones basadas en el análisis de perfiles de síntomas específicos y completos, ponderados según su gravedad y relevancia clínica, podría revelar la heterogeneidad encubierta en los sistemas de clasificación categóricos de consenso y contribuir a refinar nuestra comprensión del TDM.



8

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akkaoui, M. A., Lejoyeux, M., D'ortho, M. P., & Geoffroy, P. A. (2020). Nightmares in Patients with Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, and Psychotic Disorders: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 1–26. <https://doi.org/10.3390/JCM9123990>
- Aldao, A. (2012). Emotion regulation strategies as transdiagnostic processes: A closer look at the invariance of their form and function. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, ISSN 1136-5420, Vol. 17, Nº. 3, 2012, Págs. 261-277, 17(3), 261–277. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4283494&info=resumen&idioma=SPA>
- Aldao, A., Nolen-Hoeksema, S., & Schweizer, S. (2010). Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 30(2), 217–237. <https://doi.org/10.1016/J.CPR.2009.11.004>
- Ambrosini, P. J. (2000). Historical Development and Present Status of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(1), 49–58. <https://doi.org/10.1097/00004583-200001000-00016>
- American Psychiatric Association. (2013a). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (2013b). *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. (A. P. Association, Ed.) (5th editio).
- Angst, J., Gamma, A., Rössler, W., Ajdacic, V., & Klein, D. N. (2009). Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample. *Journal of Affective Disorders*, 115(1–2), 112–121. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2008.09.023>
- Asselmann, E., Wittchen, H. U., Lieb, R., & Beesdo-Baum, K. (2018). Sociodemographic, clinical, and functional long-term outcomes in adolescents and young adults with mental disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(1), 6–17. <https://doi.org/10.1111/ACPS.12792>
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *The*

American Journal of Psychiatry, 161(12), 2163–2177. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.161.12.2163>

- Bartlett, J. A., Schleifer, S. J., Demetrikopoulos, M. K., & Keller, S. E. (1995). Immune differences in children with and without depression. *Biological Psychiatry*, 38(11), 771–774. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00364-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00364-9)
- Berenbaum, H. (2013). Classification and psychopathology research. *Journal of Abnormal Psychology*, 122(3), 894–901. <https://doi.org/10.1037/a0033096>
- Bernert, R. A., & Joiner, T. E. (2007). Sleep disturbances and suicide risk: A review of the literature. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(6), 735–743. <https://doi.org/10.2147/NDT.S1248>
- Birmaher, B., Arbelaez, C., & Brent, D. (2002a). Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 11(3), 619–637, x. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12222086>
- Birmaher, B., Arbelaez, C., & Brent, D. (2002b). Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 11(3), 619–637. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(02\)00011-1](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(02)00011-1)
- Birmaher, B., Dahl, R. E., Perel, J., Williamson, D. E., Nelson, B., Stull, S., ... Ryan, N. D. (1996). Corticotropin-releasing hormone challenge in prepubertal major depression. *Biological Psychiatry*, 39(4), 267–277. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00177-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00177-8)
- BIRMAHER, B., RABIN, B. S., GARCIA, M. R., JAIN, U., WHITESIDE, T. L., WILLIAMSON, D. E., ... RYAN, N. D. (1994). Cellular immunity in depressed, conduct disorder, and normal adolescents: role of adverse life events. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33(5), 671–678. <https://doi.org/10.1097/00004583-199406000-00008>
- Birmaher, B., Williamson, D. E., Dahl, R. E., Axelson, D. A., Kaufman, J., Dorn, L. D., & Ryan, N. D. (2004). Clinical Presentation and Course of Depression in Youth: Does Onset in Childhood Differ From Onset in Adolescence? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(1), 63–70. <https://doi.org/10.1097/00004583-200401000-00015>
- Borsboom, D., & Cramer, A. O. J. (2013). Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 91–121. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-CLINPSY-050212-185608>
- Boschloo, L., Schoevers, R. A., Beekman, A. T. F., Smit, J. H., Van Hemert, A. M., & Penninx, B. W. J. H. (2014). The four-year course of major depressive disorder: the role of staging and risk factor determination. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(5), 279–288. <https://doi.org/10.1159/000362563>

- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, *9*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90> COMMENTS
- Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2012). Psychopathology and the human connectome: toward a transdiagnostic model of risk for mental illness. *Neuron*, *74*(6), 990–1004. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2012.06.002>
- Burns, B. J., Costello, E. J., Angold, A., Tweed, D., Stangl, D., Farmer, E. M., & Erkanli, A. (2017). Children’s Mental Health Service Use Across Service Sectors. <https://doi.org/10.1377/Hlthaff.14.3.147>, *14*(3), 147–159. <https://doi.org/10.1377/HLTHAFF.14.3.147>
- Chiovato, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in Context: Where We’ve Been and Where We’re Going. *Advances in Therapy*, *36*(Suppl 2), 47–58. <https://doi.org/10.1007/S12325-019-01080-8>
- Cipriani, A., Zhou, X., Del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C., ... Xie, P. (2016). Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *388*(10047), 881–890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
- Cook, M. N., Peterson, J., & Sheldon, C. (2009). ADOLESCENT DEPRESSION: An Update and Guide to Clinical Decision Making.
- Copeland, W. E., Adair, C. E., Smetanin, P., Stiff, D., Briante, C., Colman, I., ... Angold, A. (2013). Diagnostic transitions from childhood to adolescence to early adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *54*(7), 791–799. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12062>
- Copeland, W. E., Shanahan, L., Costello, E. J., & Angold, A. (2009). Childhood and Adolescent Psychiatric Disorders as Predictors of Young Adult Disorders. *Archives of General Psychiatry*, *66*(7), 764. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.85>
- Corfield, E. C., Martin, N. G., & Nyholt, D. R. (2016). Co-occurrence and symptomatology of fatigue and depression. *Comprehensive Psychiatry*, *71*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.COMPPSYCH.2016.08.004>
- Corrigan, P. W., Mittal, D., Reaves, C. M., Haynes, T. F., Han, X., Morris, S., & Sullivan, G. (2014). Mental health stigma and primary health care decisions. *Psychiatry Research*, *218*(1–2), 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.028>
- Costello, E. Jane, & Maughan, B. (2015). Annual research review: Optimal outcomes of child and adolescent mental illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *56*(3), 324–341. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12371>
- Costello, Elizabeth J., Edelbrock, C. S., & Costello, A. J. (1985). Validity of the NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children: a comparison between psychiatric and

- pediatric referrals. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 13(4), 579–595. <https://doi.org/10.1007/BF00923143>
- Cramer, A. O.J., Borsboom, D., Aggen, S. H., & Kendler, K. S. (2012). The pathoplasticity of dysphoric episodes: differential impact of stressful life events on the pattern of depressive symptom inter-correlations. *Psychological Medicine*, 42(5), 957–965. <https://doi.org/10.1017/S003329171100211X>
 - Cramer, Angélique O. J., Waldorp, L. J., van der Maas, H. L. J., & Borsboom, D. (2010). Comorbidity: A network perspective. *Behavioral and Brain Sciences*, 33(2–3), 137–150. <https://doi.org/10.1017/S0140525X09991567>
 - Cuthbert, B. N. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, 13(1), 28–35. <https://doi.org/10.1002/wps.20087>
 - Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Medicine*, 11(1), 126. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-126>
 - Dang, L., Dong, L., & Mezuk, B. (2020). Shades of Blue and Gray: A Comparison of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale and the Composite International Diagnostic Interview for Assessment of Depression Syndrome in Later Life. *The Gerontologist*, 60(4), e242–e253. <https://doi.org/10.1093/GERONT/GNZ044>
 - Dunn, V., & Goodyer, I. M. (2006). Longitudinal investigation into childhood- and adolescence-onset depression: Psychiatric outcome in early adulthood. *British Journal of Psychiatry*, 188(MAR.), 216–222. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.3.216>
 - Eaton, W. W., Hall, A. L. F., Macdonald, R., & Mckibben, J. (2007). Case identification in psychiatric epidemiology: a review. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 19(5), 497–507. <https://doi.org/10.1080/09540260701564906>
 - Eaton, W. W., Neufeld, K., Chen, L. S., & Cai, G. (2000). A Comparison of Self-report and Clinical Diagnostic Interviews for Depression: Diagnostic Interview Schedule and Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-up. *Archives of General Psychiatry*, 57(3), 217–222. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.57.3.217>
 - Faust, D., & Miner, R. A. (1986). The empiricist and his new clothes: DSM-III in perspective. *American Journal of Psychiatry*, 143(8), 962–967. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.8.962>
 - Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N., ... Trivedi, M. H. (2008). Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 165(3), 342–351. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2007.06111868>

- Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., Woodruff, R. A., Winokur, G., & Munoz, R. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of General Psychiatry*, 26(1), 57–63. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1972.01750190059011>
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Ridder, E. M., & Beautrais, A. L. (2005). Subthreshold Depression in Adolescence and Mental Health Outcomes in Adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 62(1), 66. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.1.66>
- Fergusson, D. M., & Woodward, L. J. (2002). Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression. *Archives of General Psychiatry*, 59(3), 225–231. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.3.225>
- Fernandez, K. C., Jazaieri, H., & Gross, J. J. (2016). Emotion Regulation: A Transdiagnostic Perspective on a New RDoC Domain. *Cognitive Therapy and Research*, 40(3), 426–440. <https://doi.org/10.1007/S10608-016-9772-2>
- First, M. B., & Gibbon, M. (2004). *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II)*.
- First MB, Williams JBW, Karg RS, S. R. (2016). *Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders, Clinician Version (SCID-5-CV)*. American Psychiatric Association, 2016. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Frances, A. (1998). Problems in defining clinical significance in epidemiological studies. *Archives of General Psychiatry*, 55(2), 119. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.55.2.119>
- Franzen, P. L., & Buysse, D. J. (2008). Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(4), 473–481. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/PLFRANZEN>
- Frick, P. J., Barry, C. T., & Kamphaus, R. W. (2010). Clinical assessment of child and adolescent personality and behavior. *Clinical Assessment of Child and Adolescent Personality and Behavior*, 1–512. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0641-0/COVER>
- Fried, E. I., Nesse, R. M., Zivin, K., Guille, C., & Sen, S. (2014). Depression is more than the sum score of its parts: individual DSM symptoms have different risk factors. *Psychological Medicine*, 44(10), 2067–2076. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002900>
- Fried, Eiko I. (2015). Problematic assumptions have slowed down depression research: why symptoms, not syndromes are the way forward. *Frontiers in Psychology*, 6(MAR). <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2015.00309>
- Fried, Eiko I. (2017). The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. *Journal of Affective Disorders*, 208, 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.019>

- Fried, Eiko I., & Nesse, R. M. (2014). The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning. *PloS One*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0090311>
- Fried, Eiko I., & Nesse, R. M. (2015a). Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders*, 172, 96–102. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2014.10.010>
- Fried, Eiko I., van Borkulo, C. D., Epskamp, S., Schoevers, R. A., Tuerlinckx, F., & Borsboom, D. (2016). Measuring depression over time . . . Or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychological Assessment*, 28(11), 1354–1367. <https://doi.org/10.1037/PAS0000275>
- Fried, Eiko I., & Nesse, R. M. (2015b). Depression sum-scores don't add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Medicine*, 13(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0325-4>
- Gao, K., Wang, Z., Chen, J., Kemp, D. E., Chan, P. K., Conroy, C. M., ... Calabrese, J. R. (2013). Should an assessment of Axis I comorbidity be included in the initial diagnostic assessment of mood disorders? Role of QIDS-16-SR total score in predicting number of Axis I comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, 148(2–3), 256–264. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2012.12.004>
- Garcia-Toro, M., Rubio, J. M., Gui, M., Roca, M., Jin, C. J., Liu, S. M., ... Blanco, C. (2013). Persistence of chronic major depression: a national prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 306–312. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2013.06.013>
- Gartlehner, G., Wagner, G., Matyas, N., Titscher, V., Greimel, J., Lux, L., ... Lohr, K. N. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open*, 7(6), e014912. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2016-014912>
- Gelenberg, A. J., Marlene Freeman, C. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., ... Silbersweig, D. A. (2010). PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. Retrieved from http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx.
- Goldney, R. D., Fisher, L. J., & Wilson, D. H. (2001). Mental health literacy: an impediment to the optimum treatment of major depression in the community. *Journal of Affective Disorders*, 64(2–3), 277–284. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00227-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00227-5)
- Gollan, J. K., Fava, M., Kurian, B., Wisniewski, S. R., Rush, A. J., Daly, E., ... Trivedi, M. H. (2012). What are the clinical implications of new onset or worsening anxiety during the first two weeks of SSRI treatment for depression? *Depression and Anxiety*, 29(2), 94–101. <https://doi.org/10.1002/DA.20917>

- Goodyer, I., & Cooper, P. J. (1993). A community study of depression in adolescent girls. II: The clinical features of identified disorder. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 163(SEPT.), 374–380. <https://doi.org/10.1192/BJP.163.3.374>
- Gore, F. M., Bloem, P. J. N., Patton, G. C., Ferguson, J., Joseph, V., Coffey, C., ... Mathers, C. D. (2011). Global burden of disease in young people aged 10-24 years: A systematic analysis. *The Lancet*, 377(9783), 2093–2102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60512-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60512-6)
- Hankin, B. L., Fraley, R. C., Lahey, B. B., & Waldman, I. D. (2005). Is depression best viewed as a continuum or discrete category? A taxometric analysis of childhood and adolescent depression in a population-based sample. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(1), 96–110. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.1.96>
- Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2004). Discovering Endophenotypes for Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 2004 29:10, 29(10), 1765–1781. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300506>
- Hawton, K., Casañas I Comabella, C., Haw, C., & Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 147(1–3), 17–28. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2013.01.004>
- Hawton, K., & van Heeringen, K. Suicide, 373 *The Lancet* § (2009). *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X)
- Hazell, P., O'connell, D., Heathcote, D., Robertson, J., & Henry, D. (1995). Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 310(6984), 897. <https://doi.org/10.1136/BMJ.310.6984.897>
- Hazell, Philip, & Mirzaie, M. (2013). Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002317.PUB2>
- Herrman, H., Patel, V., Kieling, C., Berk, M., Buchweitz, C., Cuijpers, P., ... Wolpert, M. (2022). Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet (London, England)*, 399(10328), 957–1022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02141-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02141-3)
- Hirschfeld, R. M. A. (2012). The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73 Suppl 1(SUPPL. 1), 5–9. <https://doi.org/10.4088/JCP.11096SU1C.01>
- Holmbeck, G. N., Li, S. T., Schurman, J. V., Friedman, D., & Coakley, R. M. (2002). Collecting and Managing Multisource and Multimethod Data in Studies of Pediatric Populations. *Journal of Pediatric Psychology*, 27(1), 5–18. <https://doi.org/10.1093/JPEPSY/27.1.5>
- Hyman, S. E. (2012). Revolution Stalled. *Science Translational Medicine*, 4(155), 155cm11-155cm11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003142>

- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., ... Wang, P. (2010). Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, *167*(7), 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Izhikevich, E. M. (2007). *Dynamical systems in neuroscience*. Mitpress.Mit.Edu.
- Jane Costello, E., Erkanli, A., & Angold, A. (2006). Is there an epidemic of child or adolescent depression? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *0*(0), 061024022229003-??? <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01682.x>
- Jane Garland, E., Kutcher, S., Virani, A., & Elbe, D. (2016). Update on the Use of SSRIs and SNRIs with Children and Adolescents in Clinical Practice. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie Canadienne de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, *25*(1), 4–10.
- Jang, K. L., Livesley, W. J., Taylor, S., Stein, M. B., & Moon, E. C. (2004). Heritability of individual depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, *80*(2–3), 125–133. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00108-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00108-3)
- Janiaud, P., Cornu, C., Lajoinie, A., Djemli, A., Cucherat, M., & Kassai, B. (2017). Is the perceived placebo effect comparable between adults and children? A meta-regression analysis. *Pediatric Research*, *81*(1–1), 11–17. <https://doi.org/10.1038/PR.2016.181>
- Judd, L. L., Paulus, M. J., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Endicott, J., Leon, A. C., ... Keller, M. B. (2000). Does Incomplete Recovery From First Lifetime Major Depressive Episode Herald a Chronic Course of Illness? *American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1501–1504. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1501>
- Judd, L. L., Schettler, P. J., & Akiskal, H. S. (2002). The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *The Psychiatric Clinics of North America*, *25*(4), 685–698. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(02\)00026-6](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(02)00026-6)
- K, G., N, S., L, K., Z, C., & M, B. (2012). The Beliefs of Teachers Toward Mental Illness. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, *47*, 1146–1152. <https://doi.org/10.1016/J.SBSPRO.2012.06.793>
- Kataoka, S. H., Zhang, L., & Wells, K. B. (2002). Unmet Need for Mental Health Care Among U.S. Children: Variation by Ethnicity and Insurance Status. *American Journal of Psychiatry*, *159*(9), 1548–1555. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1548>
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., ... Ryan, N. (1997). Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *36*(7), 980–988. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>

- Kaufman, J., Martin, A., King, R. A., & Charney, D. Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder?, 49 § (2001). *Biol Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01127-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01127-1)
- Keenan-Miller, D., Hammen, C. L., & Brennan, P. A. (2007). Health Outcomes Related to Early Adolescent Depression. *Journal of Adolescent Health, 41*(3), 256–262. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2007.03.015>
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Mueller, T. I., Endicott, J., Coryell, W., Hirschfeld, R. M. A., & Shea, T. (1992). Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Archives of General Psychiatry, 49*(10), 809–816. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1992.01820100053010>
- Keller, M. C., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2007). Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *The American Journal of Psychiatry, 164*(10), 1521–1529. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2007.06091564>
- Keller, M. C., & Nesse, R. M. (2005). Is low mood an adaptation? Evidence for subtypes with symptoms that match precipitants. *Journal of Affective Disorders, 86*(1), 27–35. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2004.12.005>
- Keller, M. C., & Nesse, R. M. (2006). The evolutionary significance of depressive symptoms: different adverse situations lead to different depressive symptom patterns. *Journal of Personality and Social Psychology, 91*(2), 316–330. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.91.2.316>
- Kendler, K S. (1990). Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Archives of General Psychiatry, 47*(10), 969–973. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2222134>
- Kendler, Kenneth S., Aggen, S. H., & Neale, M. C. (2013). Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA Psychiatry, 70*(6), 599–607. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2013.751>
- Kendler, Kenneth S., & Gardner, C. O. (1998). Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. *The American Journal of Psychiatry, 155*(2), 24–30. <https://doi.org/10.1176/AJP.155.2.172>
- Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health, 34*, 119–138. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PUBLHEALTH-031912-114409>
- Kessler, R. C., Wai, T. C., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry, 62*(6), 617–627. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.62.6.617>

- Khan, A., Khan, S., & Brown, W. A. (2002). Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(3), 193–197. <https://doi.org/10.1017/S1461145702002912>
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Milne, B. J., & Poulton, R. (2003). Prior Juvenile Diagnoses in Adults With Mental Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 709. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.709>
- King, R. A. (1997). Practice parameters for the psychiatric assessment of children and adolescents. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(10 Suppl), 4S-20S. <https://doi.org/10.1097/00004583-199710001-00002>
- Kirk, S. A., & Kutchins, H. (1992). *The Selling of DSM: The Rhetoric of Science in Psychiatry*. New York: Aldine de Gruyter.
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5(2), 0260–0268. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.0050045>
- KOVACS, M. (1996). Presentation and Course of Major Depressive Disorder during Childhood and Later Years of the Life Span. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(6), 705–715. <https://doi.org/10.1097/00004583-199606000-00010>
- Kraemer, H. C. (2015). Research Domain Criteria (RDoC) and the DSM--Two Methodological Approaches to Mental Health Diagnosis. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1163–1164. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2015.2134>
- Kring, A. M., & Sloan, D. M. (Eds.). (2010). *Emotion regulation and psychopathology: A transdiagnostic approach to etiology and treatment*. New York, NY, US: The Guilford Press.
- Lau, J. Y. F., & Eley, T. C. (2010). The genetics of mood disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 313–337. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.CLINPSY.121208.131308>
- Leaf, P. J., Alegria, M., Cohen, P., Goodman, S. H., Horwitz, S. M., Hoven, C. W., ... Regier, D. A. (1996). Mental health service use in the community and schools: results from the four-community MECA Study. Methods for the Epidemiology of Child and Adolescent Mental Disorders Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(7), 889–897. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8768348>
- Leckman, J. F., & Taylor, E. (2015). Clinical assessment and diagnostic formulation. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry: Sixth Edition*, 403–418. <https://doi.org/10.1002/9781118381953.CH32>

- Levis, B., Benedetti, A., Riehm, K. E., Saadat, N., Levis, A. W., Azar, M., ... Thombs, B. D. (2018). Probability of major depression diagnostic classification using semi-structured versus fully structured diagnostic interviews. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 212(6), 377–385. <https://doi.org/10.1192/BJP.2018.54>
- Levis, B., McMillan, D., Sun, Y., He, C., Rice, D. B., Krishnan, A., ... Thombs, B. D. (2019). Comparison of major depression diagnostic classification probability using the SCID, CIDI, and MINI diagnostic interviews among women in pregnancy or postpartum: An individual participant data meta-analysis. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 28(4). <https://doi.org/10.1002/MPR.1803>
- Lewinsohn, P. M., Rohde, P., Seeley, J. R., Klein, D. N., & Gotlib, I. H. (2003). Psychosocial functioning of young adults who have experienced and recovered from major depressive disorder during adolescence. *Journal of Abnormal Psychology*, 112(3), 353–363. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12943014>
- Lewis, C. M., Ng, M. Y., Butler, A. W., Cohen-Woods, S., Uher, R., Pirlo, K., ... McGuffin, P. (2010). Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. *The American Journal of Psychiatry*, 167(8), 949–957. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2010.09091380>
- Lilienfeld, S. O. (2014). The Research Domain Criteria (RDoC): An analysis of methodological and conceptual challenges. *Behaviour Research and Therapy*, 62, 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.07.019>
- Locher, C., Koechlin, H., Zion, S. R., Werner, C., Pine, D. S., Kirsch, I., ... Kossowsky, J. (2017). Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74(10), 1011–1020. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2017.2432>
- Lux, V., & Kendler, K. S. (2010). Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychological Medicine*, 40(10), 1679. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992157>
- Macleod, E., Woolford, J., Hobbs, L., Gross, J., Hayne, H., & Patterson, T. (2017). Interviews with children about their mental health problems: The congruence and validity of information that children report. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 22(2), 229–244. <https://doi.org/10.1177/1359104516653642>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet (London, England)*, 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Mash, E. J., & Hunsley, J. (2005). Evidence-based assessment of child and adolescent disorders: issues and challenges. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology : The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent*

- Psychology, American Psychological Association, Division 53, 34(3), 362–379. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3403_1*
- McCall, W. V., Blocker, J. N., D'Agostino, R., Kimball, J., Boggs, N., Lasater, B., & Rosenquist, P. B. (2010). Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Medicine, 11(9), 822–827. <https://doi.org/10.1016/J.SLEEP.2010.04.004>*
 - McCAULEY, E., CARLSON, G. A., & CALDERON, R. (1991). The role of somatic complaints in the diagnosis of depression in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 30(4), 631–635. <https://doi.org/10.1097/00004583-199107000-00016>*
 - McCAULEY, E., MYERS, K., MITCHELL, J., CALDERON, R., SCHLOREDT, K., & TREDER, R. (1993). Depression in Young People: Initial Presentation and Clinical Course. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 32(4), 714–722. <https://doi.org/10.1097/00004583-199307000-00003>*
 - McGlinchey, J. B., Zimmerman, M., Young, D., & Chelminski, I. (2006). Diagnosing major depressive disorder VIII: are some symptoms better than others? *The Journal of Nervous and Mental Disease, 194(10), 785–790. <https://doi.org/10.1097/01.NMD.0000240222.75201.AA>*
 - McHugh, P. R. (Paul R., & Slavney, P. R. (Phillip R. (1998). *The perspectives of psychiatry*. Johns Hopkins University Press.
 - McIntyre, R. S., Rosenbluth, M., Ramasubbu, R., Bond, D. J., Taylor, V. H., Beaulieu, S., & Schaffer, A. (2012). Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depressive disorder and bipolar disorder. *Annals of Clinical Psychiatry : Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists, 24(2), 163–169.*
 - McLaren, N., & Franzcp, M. (2011). Cells, Circuits, and Syndromes: A Critical Commentary on the NIMH Research Domain Criteria Project. *Ethical Human Psychology and Psychiatry, 13(3). <https://doi.org/10.1891/1559-4343.13.3.229>*
 - McMahan, F. J. (2014). Prediction of treatment outcomes in psychiatry--where do we stand ? *Dialogues in Clinical Neuroscience, 16(4), 455–464. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733951>*
 - Merikangas, K. R., He, J., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., ... Swendsen, J. (2010). Lifetime Prevalence of Mental Disorders in U.S. Adolescents: Results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 49(10), 980–989. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.05.017>*
 - Merikangas, K. R., Nakamura, E. F., & Kessler, R. C. (2009). Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 11(1), 7–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432384>*

- Merikangas, K. R., Zhang, H., Avenevoli, S., Acharyya, S., Neuenschwander, M., Angst, J., & Zurich Cohort Study. (2003). Longitudinal Trajectories of Depression and Anxiety in a Prospective Community Study. *Archives of General Psychiatry*, *60*(10), 993. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.993>
- Miranda-Mendizabal, A., Recoder, S., Sebastian, E. C., Casajuana Closas, M., Leiva Ureña, D., Manolov, R., ... Castellví, P. (2022). Socio-economic and psychological impact of COVID-19 pandemic in a Spanish cohort BIOVAL-D-COVID-19 study protocol. *Gaceta Sanitaria*, *36*(1), 70–73. <https://doi.org/10.1016/J.GACETA.2021.10.003>
- Mittal, V. A., & Wakschlag, L. S. (2017). Research domain criteria (RDoC) grows up: Strengthening neurodevelopment investigation within the RDoC framework. *Journal of Affective Disorders*, *216*, 30–35. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2016.12.011>
- Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, A., Kokaua, J., Milne, B. J., Polanczyk, G., & Poulton, R. (2010). How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychological Medicine*, *40*(6), 899. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991036>
- Morris, S. E., & Cuthbert, B. N. (2012). Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *14*(1), 29–37. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577302>
- Myung, W., Song, J., Lim, S. W., Won, H. H., Kim, S., Lee, Y., ... Kim, D. K. (2012). Genetic association study of individual symptoms in depression. *Psychiatry Research*, *198*(3), 400–406. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2011.12.037>
- Nardi, B., Francesconi, G., Catena-Dell'osso, M., & Bellantuono, C. (2013). Adolescent depression: clinical features and therapeutic strategies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *17*(11), 1546–1551.
- Nardi, B., Francesconi, G., Catena-Dell'Osso, M., & Bellantuono, C. (2013). Adolescent depression: clinical features and therapeutic strategies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *17*(11), 1546–1551. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771545/>
- National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: the treatment and management of depression in adults. (2009). London.
- National Institute for Mental Health. (2003). *Breaking Ground, Breaking Through: The Strategic Plan for Mood Disorders Research*. Washington: National Institutes of Health. Retrieved from <https://cmlibrary.bibliocommons.com/v2/record/S106C908326>
- Nihalani N, Simionescu M, D. B. (2016). Depression: Treatment strategies and management. In T. Schwartz & T. Petersen (Eds.), *Depression: Treatment Strategies and Management* (2nd ed., pp. 1–22). Boca Raton, Florida: CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b14265>

- O'Connor, C., Reulbach, U., Gavin, B., & McNicholas, F. (2018). A prospective longitudinal investigation of the (dis)continuity of mental health difficulties between mid- to late-childhood and the predictive role of familial factors. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27(3), 289–300. <https://doi.org/10.1007/S00787-017-1044-5>
- O'connor, R. C., & Kirtley, O. J. (n.d.). The integrated motivational-volitional model of suicidal behaviour. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0268>
- Olbert, C. M., Gala, G. J., & Tupler, L. A. (2014). Quantifying heterogeneity attributable to polythetic diagnostic criteria: theoretical framework and empirical application. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(2), 452–462. <https://doi.org/10.1037/A0036068>
- Østergaard, S. D., Jensen, S. O. W., & Bech, P. (2011). The heterogeneity of the depressive syndrome: When numbers get serious. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(6), 495–496. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0447.2011.01744.X>
- Parker, G. (1987). Are the lifetime prevalence estimates in the ECA study accurate? *Psychological Medicine*, 17(2), 275–282. <https://doi.org/10.1017/S0033291700024806>
- Pelham, W. E., Fabiano, G. A., & Massetti, G. M. (2005). Evidence-based assessment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology : The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 34(3), 449–476. https://doi.org/10.1207/S15374424JCCP3403_5
- Penninx, B. W. J. H., Nolen, W. A., Lamers, F., Zitman, F. G., Smit, J. H., Spinhoven, P., ... Beekman, A. T. F. (2011). Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders*, 133(1–2), 76–85. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2011.03.027>
- Pigeon, W. R., Pinquart, M., & Conner, K. (2012). Meta-Analysis of Sleep Disturbance and Suicidal Thoughts and Behaviors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(9), 11734. <https://doi.org/10.4088/JCP.11R07586>
- Pigott, H. E., Leventhal, A. M., Alter, G. S., & Boren, J. J. (2010). Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79(5), 267–279. <https://doi.org/10.1159/000318293>
- Pincus, H. A., Davis, W. W., & Mcqueen, L. E. (1999). “Subthreshold” mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other “brand names.” *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 174(APR.), 288–296. <https://doi.org/10.1192/BJP.174.4.288>
- Posternak, M. A., Solomon, D. A., Leon, A. C., Mueller, T. I., Shea, M. T., Endicott, J., & Keller, M. B. (2006). The Naturalistic Course of Unipolar Major Depression in the Absence of Somatic Therapy. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(5), 324–329. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000217820.33841.53>

- Power, R. A., Tansey, K. E., Buttenschön, H. N., Cohen-Woods, S., Bigdeli, T., Hall, L. S., ... Lewis, C. M. (2017). Genome-wide Association for Major Depression Through Age at Onset Stratification: Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Biological Psychiatry*, *81*(4), 325. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2016.05.010>
- Puura, K., Tamminen, T., Almqvist, F., Kresanov, K., Kumpulainen, K., Moilanen, I., & Koivisto, A. M. (1997). Should depression in young school-children be diagnosed with different criteria? *European Child and Adolescent Psychiatry*, *6*(1), 12–19. <https://doi.org/10.1007/BF00573635>
- Rahola, J. G. (2001). Antidepressants: pharmacological profile and clinical consequences. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, *5*(1), 19–28. <https://doi.org/10.1080/153-136515001300224854>
- Regier, D. A., Kaelber, C. T., Rae, D. S., Farmer, M. E., Knauper, B., Kessler, R. C., & Norquist, G. S. (1998). Limitations of diagnostic criteria and assessment instruments for mental disorders. Implications for research and policy. *Archives of General Psychiatry*, *55*(2), 109–115. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.55.2.109>
- Regier, Darrel A., Narrow, W. E., Clarke, D. E., Kraemer, H. C., Kuramoto, S. J., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(1), 59–70. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2012.12070999>
- Rice, F., Riglin, L., Lomax, T., Souter, E., Potter, R., Smith, D. J., ... Thapar, A. K. (2019). Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles, *243*, 175–181. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243197/>
- Rice, Frances. (2010). Genetics of childhood and adolescent depression: insights into etiological heterogeneity and challenges for future genomic research. *Genome Medicine*, *2*(9). <https://doi.org/10.1186/GM189>
- Rice, Frances, Harold, G., & Thapar, A. (2002). The genetic aetiology of childhood depression: a review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *43*(1), 65–79. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00004>
- Riper, H., Andersson, G., Hunter, S. B., de Wit, J., Berking, M., & Cuijpers, P. (2014). Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*, *109*(3), 394–406. <https://doi.org/10.1111/ADD.12441>
- ROBERTS, R. E., LEWINSOHN, P. M., & SEELEY, J. R. (1995). Symptoms of DSM-III-R major depression in adolescence: evidence from an epidemiological survey. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *34*(12), 1608–1617. <https://doi.org/10.1097/00004583-199512000-00011>
- Robins, L N, Wing, J., Wittchen, H. U., Helzer, J. E., Babor, T. F., Burke, J., ... Regier, D. A. (1988). The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic

Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1069–1077. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2848472>

- Robins, Lee N., Wing, J., Wittchen, H. U., Helzer, J. E., Babor, T. F., Burke, J., ... Towle, L. H. (1988). The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry*, 45(12), 1069–1077. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1988.01800360017003>
- Rutter, M., Kim-Cohen, J., & Maughan, B. (2006). Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(3–4), 276–295. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01614.x>
- Ryan, N. (2005). Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet*, 366, 933–940.
- Ryan, N. D., Puig-Antich, J., Ambrosini, P., Rabinovich, H., Robinson, D., Nelson, B., ... Twomey, J. (1987). The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 44(10), 854–861. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1987.01800220016003>
- Sanislow, C. A., Pine, D. S., Quinn, K. J., Kozak, M. J., Garvey, M. A., Heinssen, R. K., ... Cuthbert, B. N. (2010). Developing constructs for psychopathology research: Research domain criteria. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(4), 631–639. <https://doi.org/10.1037/a0020909>
- Sanislow, C. A., Quinn, K. J., & Sypher, I. (2015). NIMH Research Domain Criteria (RDoC). In *The Encyclopedia of Clinical Psychology* (pp. 1–6). Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp541>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7/ATTACHMENT/927FDFEF-CCD4-4655-AACF-4E7D54DFEFCF5/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7/ATTACHMENT/927FDFEF-CCD4-4655-AACF-4E7D54DFEFCF5/MMC1.PDF)
- Santor, D. A., Gregus, M., & Welch, A. (2006). FOCUS ARTICLE: Eight Decades of Measurement in Depression. *Measurement: Interdisciplinary Research & Perspective*, 4(3), 135–155. https://doi.org/10.1207/s15366359mea0403_1
- Shain, B. N., Kronfol, Z., Naylor, M., Goel, K., Evans, T., & Schaefer, S. (1991). Natural killer cell activity in adolescents with major depression. *Biological Psychiatry*, 29(5), 481–484. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90270-V](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90270-V)
- Shi, J., Potash, J. B., Knowles, J. A., Weissman, M. M., Coryell, W., Scheftner, W. A., ... Levinson, D. F. (2011). Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 16(2), 193–201. <https://doi.org/10.1038/MP.2009.124>

- Slade, T. (2007). Taxometric investigation of depression: evidence of consistent latent structure across clinical and community samples. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(5), 403–410. <https://doi.org/10.1080/00048670701261194>
- Snaith, P. (1993). What do depression rating scales measure? *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 163, 293–298. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401956>
- Snaith, Philip. (1993). What Do Depression Rating Scales Measure? *British Journal of Psychiatry*, 163(3), 293–298. <https://doi.org/10.1192/bjp.163.3.293>
- Solomon, A., Haaga, D. A. F., & Arnow, B. A. (2001). Is clinical depression distinct from subthreshold depressive symptoms? A review of the continuity issue in depression research. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 189(8), 498–506. <https://doi.org/10.1097/00005053-200108000-00002>
- Spijker, J., De Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T. F., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 181(SEPT.), 208–213. <https://doi.org/10.1192/BJP.181.3.208>
- Stringaris, A. (2017). Editorial: What is depression? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(12), 1287–1289. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12844>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., Ripke, S., Lewis, C. M., Lin, D. Y., Wray, N. R., ... Viktorin, A. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/MP.2012.21>
- Tansey, K. E., Guipponi, M., Perroud, N., Bondolfi, G., Domenici, E., Evans, D., ... Uher, R. (2012). Genetic predictors of response to serotonergic and noradrenergic antidepressants in major depressive disorder: a genome-wide analysis of individual-level data and a meta-analysis. *PLoS Medicine*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001326>
- Targum, S. D., Clarkson, L. L., Magac-Harris, K., Marshall, L. E., & Skwerer, R. G. (1990). Measurement of cortisol and lymphocyte subpopulations in depressed and conduct-disordered adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 18(2), 91–96. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(90\)90064-F](https://doi.org/10.1016/0165-0327(90)90064-F)
- Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012a). Depression in adolescence. *Lancet (London, England)*, 379(9820), 1056–1067. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60871-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60871-4)
- Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012b). Depression in adolescence. *Lancet (London, England)*, 379(9820), 1056–1067. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60871-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60871-4)

- Thomas Insel. (2013). Transforming Diagnosis. Retrieved from <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml>
- Vaidyanathan, U., Patrick, C. J., & Iacono, W. G. (2011). Patterns of comorbidity among mental disorders: a person-centered approach. *Comprehensive Psychiatry*, 52(5), 527–535. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.10.006>
- Van Loo, H. M., Cai, T., Gruber, M. J., Li, J., De Jonge, P., Petukhova, M., ... Kessler, R. C. (2014). Major depressive disorder subtypes to predict long-term course. *Depression and Anxiety*, 31(9), 765–777. <https://doi.org/10.1002/DA.22233>
- van Weel-Baumgarten, E. M., van den Bosch, W. J., Hekster, Y. A., van den Hoogen, H. J., & Zitman, F. G. (2000). Treatment of depression related to recurrence: 10-year follow-up in general practice. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25(1), 61–66. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10771465>
- Van Weel-Baumgarten, E. M., Van Den Bosch, W. J., Hekster, Y. A., Van Den Hoogen, H. J., & Zitman, F. G. (2000). Treatment of depression related to recurrence: 10-year follow-up in general practice. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25(1), 61–66. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2710.2000.00264.X>
- Vegni, E., Kenny, D. T., Smorti, M., Jaureguizar, J., Bernaras, E., & Garaigordobil, M. (2019). Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments. *Frontiers in Psychology | Www.Frontiersin.Org*, 1, 543. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00543>
- Verduijn, J., Milaneschi, Y., Peyrot, W. J., Hottenga, J. J., Abdellaoui, A., de Geus, E. J. C., ... Penninx, B. W. J. H. (2017). Using Clinical Characteristics to Identify Which Patients With Major Depressive Disorder Have a Higher Genetic Load for Three Psychiatric Disorders. *Biological Psychiatry*, 81(4), 316–324. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2016.05.024>
- Verduijn, J., Verhoeven, J. E., Milaneschi, Y., Schoevers, R. A., van Hemert, A. M., Beekman, A. T. F., & Penninx, B. W. J. H. (2017). Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: Full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Medicine*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12916-017-0972-8/FIGURES/2>
- Vilar, A., Pérez-Sola, V., Blasco, M. J., Pérez-Gallo, E., Ballester Coma, L., Batlle Vila, S., ... Forero, C. G. (2019). Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental - Journal of Psychiatry and Mental Health*, 12(3), 187–195. <https://doi.org/10.1016/J.RPSM.2018.04.002>
- Vilar, A., Sánchez-Martínez, N., Blasco, M. J., Álvarez-Salazar, S., Batlle Vila, S., & G. Forero, C. (2022). Content agreement of depressive symptomatology in children and adolescents: a review of eighteen self-report questionnaires. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/S00787-022-02056-W>

- Wakefield, J. C., & Schmitz, M. F. (2016). Feelings of worthlessness during a single complicated major depressive episode predict postremission suicide attempt. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *133*(4), 257–265. <https://doi.org/10.1111/ACPS.12521>
- Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2014). RDoCs redux. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *13*(1), 36–38. <https://doi.org/10.1002/wps.20096>
- Weissman, M. M., Wolk, S., Goldstein, R. B., Moreau, D., Adams, P., Greenwald, S., ... Wickramaratne, P. (1999). Depressed Adolescents Grown Up. *JAMA*, *281*(18), 1707. <https://doi.org/10.1001/jama.281.18.1707>
- Weisz, J. R., Kuppens, S., Ng, M. Y., Eckshtain, D., Ugueto, A. M., Vaughn-Coaxum, R., ... Fordwood, S. R. (2017). What five decades of research tells us about the effects of youth psychological therapy: A multilevel meta-analysis and implications for science and practice. *The American Psychologist*, *72*(2), 79–117. <https://doi.org/10.1037/A0040360>
- Weisz, J. R., McCarty, C. A., & Valeri, S. M. (2006). Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *132*(1), 132–149. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.1.132>
- Whooley, O. (2014). Nosological Reflections. *Society and Mental Health*, *4*(2), 92–110. <https://doi.org/10.1177/2156869313519114>
- Widiger, T. A., & Clark, L. A. (2000). Toward DSM-V and the classification of psychopathology. *Psychological Bulletin*, *126*(6), 946–963. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11107884>
- World Health Organization. (2011). International Classification of Diseases (ICD). Retrieved February 12, 2017, from <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm>
- World Health Organization (WHO). (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva.
- World Health Organization (WHO). WHO. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates (2017). Geneva: World Health Organization.
- Wray, N. R., Pergadia, M. L., Blackwood, D. H. R., Penninx, B. W. J. H., Gordon, S. D., Nyholt, D. R., ... Sullivan, P. F. (2012). Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Molecular Psychiatry*, *17*(1), 36–48. <https://doi.org/10.1038/MP.2010.109>
- Wu, P., Hoven, C. W., Cohen, P., Liu, X., Moore, R. E., Tiet, Q., ... Bird, H. R. (2001). Factors Associated With Use of Mental Health Services for Depression by Children and Adolescents. *Psychiatric Services*, *52*(2), 189–195. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.2.189>
- Wu, Y., Levis, B., Ioannidis, J. P. A., Benedetti, A., Thombs, B. D., Sun, Y., ... Zhang, Y. (2021). Probability of Major Depression Classification Based on the SCID, CIDI, and MINI Diagnostic Interviews: A Synthesis of Three Individual Participant

Data Meta-Analyses. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 90(1), 28–40. <https://doi.org/10.1159/000509283>

- Wu, Y., Levis, B., Sun, Y., Krishnan, A., He, C., Riehm, K. E., ... Thombs, B. D. (2020). Probability of major depression diagnostic classification based on the SCID, CIDI and MINI diagnostic interviews controlling for Hospital Anxiety and Depression Scale - Depression subscale scores: An individual participant data meta-analysis of 73 primary studies. *Journal of Psychosomatic Research*, 129. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2019.109892>
- Yen, C. F., Chen, C. C., Lee, Y., Tang, T. C., Ko, C. H., & Yen, J. Y. (2005). Insight and correlates among outpatients with depressive disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 46(5), 384–389. <https://doi.org/10.1016/J.COMPPSYCH.2004.11.004>
- Zimmerman, M., Ellison, W., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2015). How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Comprehensive Psychiatry*, 56, 29–34. <https://doi.org/10.1016/J.COMPPSYCH.2014.09.007>



8

ANEXO

ANEXO 1. MATERIAL SUPLEMENTARIO ARTÍCULO 3

Supplemental material. Phi correlation between symptoms

	Sad	Anh	Wei	Loss	Gain	Slee	Ins	Hyp	EoA	Enl	Agi	Fat	Worth	Conc	Sui	Imp
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1 Sadness	1	0,82	0,37	0,27	0,2	0,77	0,75	0,38	0,7	0,51	0,61	0,75	0,79	0,77	0,61	0,81
2 Anhedonia	0,66	1	0,35	0,23	0,2	0,73	0,7	0,39	0,7	0,51	0,61	0,71	0,79	0,76	0,58	0,75
3 Weight	0,24	0,26	1	0,7	0,6	0,37	0,36	0,21	0,34	0,29	0,33	0,36	0,41	0,37	0,26	0,35
4 Loss	0,19	0,17	0,69	1	0,07	0,24	0,21	0,15	0,26	0,22	0,23	0,23	0,28	0,25	0,14	0,23
5 Gain	0,11	0,13	0,63	0,05	1	0,24	0,25	0,19	0,18	0,13	0,18	0,22	0,24	0,22	0,26	0,22
6 Sleep	0,42	0,37	0,19	0,12	0,12	1	0,96	0,48	0,7	0,49	0,62	0,75	0,76	0,77	0,57	0,83
7 Insomnia	0,41	0,36	0,18	0,1	0,13	0,93	1	0,34	0,68	0,46	0,61	0,71	0,73	0,74	0,56	0,8
8 Hypersomnia	0,26	0,23	0,15	0,11	0,13	0,35	0,15	1	0,4	0,38	0,32	0,42	0,43	0,43	0,39	0,42
9 EoA	0,5	0,53	0,22	0,17	0,1	0,41	0,39	0,26	1	0,67	0,88	0,68	0,73	0,75	0,55	0,67
10 Ententecimiento	0,36	0,36	0,2	0,15	0,09	0,27	0,24	0,26	0,64	1	0,41	0,52	0,53	0,55	0,44	0,46
11 Agitation	0,45	0,48	0,22	0,16	0,1	0,36	0,36	0,21	0,85	0,32	1	0,57	0,64	0,65	0,47	0,58
12 Fatigue	0,48	0,46	0,23	0,15	0,14	0,45	0,41	0,29	0,47	0,37	0,38	1	0,71	0,73	0,54	0,75
13 Worthlessness	0,59	0,59	0,26	0,19	0,15	0,43	0,41	0,27	0,54	0,37	0,48	0,45	1	0,8	0,62	0,75
14 Concentration	0,55	0,55	0,23	0,17	0,12	0,46	0,42	0,3	0,59	0,41	0,51	0,53	0,61	1	0,57	0,78
15 Suicide	0,44	0,44	0,18	0,1	0,18	0,29	0,29	0,22	0,34	0,28	0,3	0,29	0,45	0,39	1	0,59
16 Impairment	0,62	0,56	0,22	0,14	0,13	0,46	0,44	0,24	0,46	0,3	0,42	0,48	0,55	0,57	0,44	1

Note: Correlations under the lower diagonal are unconditional symptoms, up-diagonal correlations are symptoms with skips.

Note 2: All correlations are statistically significant.

