

Revista  
Latinoamericana de  
**PSIQUIATRÍA**

Órgano oficial de la Asociación Psiquiátrica de América Latina

**Editorial**

*Enrique Bojórquez Giraldo*

**Intervención temprana en psicosis en Latino América.  
¿Qué esperamos para actuar?**

*Nicolás Crossley, Rodrigo Bressan, Ricardo Corral, Rodrigo Córdoba*

**Cambios biológicos en la psicosis temprana**

*Mariana N. Castro, Leticia Sanguinetti Czepielewski,  
Agustina E. Wainsztein, Gabriela De Pino, Mirta F. Villarreal,  
Salvador M. Guinjoan, Nicolás A. Crossley*

**Intervención antes del desarrollo del primer episodio de psicosis**

*Nicolás Crossley, Rodrigo Bressan, Ricardo Corral, Rodrigo Córdoba*

**Intervención Temprana en Psicosis, una perspectiva clínica**

*Juan Undurraga, Pablo Gaspar, Ruben Nachar, Camila Díaz, Guillermo Rivera, Cristiano Noto*

**Manejo farmacológico de la psicosis temprana**

*Juan David Palacio-Ortiz, Jorge Guillermo Soto,  
Claudia P. Quintero-Cadavid, Carlos Lopez-Jaramillo*

**Panorámica del concepto de recuperación  
(recovery) y evidencia en América Latina**

*Norha Vera San Juan, Cristián Mena H., Mário César Rezende Andrade*

**Servicios de Intervención Temprana en Psicosis: características y  
desafíos para Latinoamérica**

*Alfonso Gonzalez-Valderrama, David Aceituno, Jairo M. González Díaz, Rodrigo Córdoba Rojas*

**Presentación de libros**

*Claudia Sterling*

## COMITÉ EJECUTIVO APAL 2020 -2022

### Presidente

*Enrique Bojórquez Giraldo (Perú)*

### Vice - Presidenta

*Marisol Taveras Ulerio (República Dominicana)*

### Secretaria General

*Elizabeth Rivera Chávez (Perú)*

### Secretaria de Finanzas

*Gisella Vargas Cajahuanca (Perú)*

### Directora de Secciones

*Cora Luquercho (Argentina)*

### Secretarios Regionales

Países del Cono Sur

*Alejandra Armijo Brescia (Chile)*

Países Bolivarianos

*Rommel Artieda Maruri (Ecuador)*

México, Centroamérica y el Caribe

*Edilberto Peña de León (México)*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

### Coordinador

*Rodrigo Nel Córdoba Rojas*

### Miembros

*Alexie Vallejo*

*Angela Vélez T.*

*Jairo Gonzales*

*Juan F. Cano R.*

## COMITÉ EDITORIAL

### Argentina

*Manuel Vilapriño*

*Maximiliano Cesoni*

### Chile

*Ulises Ríos Díaz*

*Leonor Bustamante Calderón*

### Colombia

*José Manuel Santacruz*

### Cuba

*Myriam de La Ossa*

### Ecuador

*Carlos León Andrade*

### España

*Luis Caballero*

### México

*Jesús Ramírez Bermúdez*

### Perú

*Ricardo Bustamante Quiroz*

### República Dominicana

*Eddy Peralta*

### Uruguay

*Cecilia Idiarte*

## Reglamento de Publicaciones (ver detalle en pág. 55)

La **Revista Latinoamericana de Psiquiatría**, órgano oficial de la Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL), se publica semestralmente en español, con resúmenes en español e inglés.

Los artículos publicados son trabajos originales de investigación, de revisión, casos clínicos, cartas de editor, editoriales, comentarios de libros publicados, así como temas y actividades sobresalientes relacionados con la Psiquiatría.

**PRESIDENTES DE SOCIEDADES INTEGRANTES DE APAL****Argentina**

Asociación de Psiquiatras Argentinos

*Presidente: Santiago Levin***Bolivia**

Sociedad Boliviana de Psiquiatría

*Presidente: Cesar Oliva Castrillo***Brasil**

Asociación Brasileña de Psiquiatría

*Presidente: Antonio Geraldo Da Silva***Chile**Sociedad de Neurología, Psiquiatría y  
Neurocirugía*Presidente: Lientur Taha M.**Secretaria General: Alejandra Armijo Brescia***Colombia**

Asociación Colombiana de Psiquiatría

*Presidente: José Manuel Santacruz***Costa Rica**

Asociación Costarricense de Psiquiatría

*Presidente: Francisco Golcher Valverde***Cuba**

Asociación Cubana de Psiquiatría

*Presidenta: Miriam de La Ossa O' Reilly***Ecuador**

Asociación Ecuatoriana de Psiquiatría

*Presidente: José Ordoñez***El Salvador**

Asociación Salvadoreña de Psiquiatría

*Presidente: Mario Ernesto Flores***Guatemala**

Asociación Guatemalteca de Psiquiatría

*Presidenta: Mirna Santos Ruan***México**

Asociación Psiquiátrica Mexicana

*Presidente: Bernardo Ng***Paraguay**

Sociedad Paraguaya de Psiquiatría

*Presidente: Miguel Ángel Cuellar Hoppe***Perú**

Asociación Psiquiátrica Peruana

*Presidenta: Elizabeth Rivera Chávez***Puerto Rico**

Asociación Puertorriqueña de Psiquiatría

*Presidente: Esgardo Prieto Agostini***República Dominicana**

Sociedad Dominicana de Psiquiatría

*Presidenta: Marisol Taveras Ulerio***Uruguay**

Sociedad de Psiquiatría del Uruguay

*Presidente: Luis Villalba***Venezuela**

Sociedad Venezolana de Psiquiatría

*Presidenta: Petra Aponte Martínez*

# ÍNDICE

5	<b>Editorial</b> <i>Enrique Bojórquez Giraldo</i>
6	<b>Intervención temprana en psicosis en Latino América. ¿Qué esperamos para actuar?</b> <i>Nicolás Crossley, Rodrigo Bressan, Ricardo Corral, Rodrigo Córdoba</i>
8	<b>Cambios biológicos en la psicosis temprana</b> <i>Mariana N. Castro, Leticia Sanguinetti Czepielewski, Agustina E. Wainsztein, Gabriela De Pino, Mirta F. Villarreal, Salvador M. Guinjoan, Nicolás A. Crossley</i>
17	<b>Intervención antes del desarrollo del primer episodio de psicosis</b> <i>Nicolás Crossley, Rodrigo Bressan, Ricardo Corral, Rodrigo Córdoba</i>
22	<b>Intervención Temprana en Psicosis, una perspectiva clínica</b> <i>Juan Undurraga, Pablo Gaspar, Ruben Nachar, Camila Díaz, Guillermo Rivera, Cristiano Noto</i>
29	<b>Manejo farmacológico de la psicosis temprana</b> <i>Juan David Palacio-Ortiz, Jorge Guillermo Soto, Claudia P. Quintero-Cadavid, Carlos Lopez-Jaramillo</i>
37	<b>Panorámica del concepto de recuperación (recovery) y evidencia en América Latina</b> <i>Norha Vera San Juan, Cristián Mena H., Mário César Rezende Andrade</i>
45	<b>Servicios de Intervención Temprana en Psicosis: características y desafíos para Latinoamérica</b> <i>Alfonso Gonzalez-Valderrama, David Aceituno, Jairo M. González Díaz, Rodrigo Córdoba Rojas</i>
52	<b>Presentación de libros</b> <i>Claudia Sterling</i>
55	<b>Reglamento de Publicaciones</b>

**Diseño y Diagramación**

**D.I. Pilar Diez** - Estudio de diseño

mdpdiez@gmail.com / (+53) 011 3373-1054 - Argentina

[www.mdpdiez.wixsite.com/pdestudio](http://www.mdpdiez.wixsite.com/pdestudio)

Estimados amigos(as):

Uno de los compromisos que asumimos al hacernos cargo de la gestión de la Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL), fue recuperar el esfuerzo editorial de la institución, ya que la Revista es uno de los canales de comunicación con nuestros asociados y otros interesados en el desarrollo de la Psiquiatría y la Salud Mental. Este es el segundo número de este año, que sale dentro de los plazos que nos habíamos propuesto, y esto en gran parte por el compromiso y dedicación de su Director y sus Comités de Redacción y Editorial, a los que quiero agradecer de modo especial.

El contenido de este número tiene un tema actual y desafiante: Las Psicosis de Inicio Temprano. Como sabemos las psicosis son un conjunto de trastornos psiquiátricos, generalmente graves, de curso crónico, asociados con discapacidad severa, y mayor riesgo de suicidio. Evidencias cada vez mayores indican que la intervención precoz, dentro de los primeros dos o tres años, previene gran parte de la discapacidad que se asocia con la enfermedad; pues la emergencia de la sintomatología psicótica no sería el inicio de la enfermedad sino el comienzo de un proceso de neurodegeneración que llevaría a un deterioro funcional mucho más marcado y a la cronicidad. Por lo tanto, una intervención precoz mejora el pronóstico y nos exige usar todos nuestros recursos en asegurar ese objetivo. En ese sentido, encontrarán en las páginas que siguen excelentes artículos que debatirán y darán luces sobre esta tarea.

Finalmente, estando en vísperas del XXXI Congreso de APAL, estoy seguro que en ese evento compartiremos ciencia, pero también, fraternidad como hermanos latinoamericanos

**Enrique Bojórquez Giraldo**

*Presidente de la APAL*

# Intervención temprana en psicosis en Latino América. ¿Qué esperamos para actuar?

*Early intervention in psychosis in Latin  
America. what are we waiting for?*

## Nicolás Crossley

*Escuela de Medicina, Pontificia  
Universidad Católica de Chile,  
Santiago, Chile.*

*ncrossley@uc.cl*

## Rodrigo Bressan

*Departamento de Psiquiatría,  
Escuela Paulista de Medicina,  
Universidade Federal de São Paulo,  
São Paulo, Brasil.*

## Ricardo Corral

*Hospital José Tiburcio Borda,  
Buenos Aires, Argentina.*

## Rodrigo Córdoba

*Escuela de Medicina y Ciencias de la  
Salud, Universidad del Rosario,  
Bogotá, Colombia.*

### *Agradecimientos:*

*Los autores agradecen el apoyo del  
Programa Iberoamericano de Ciencia  
y Tecnología para el Desarrollo  
CYTED a través de su programa Redes  
para la red ANDES (218RTO547).*

*Los autores no declaran  
conflicto de intereses*

**Resumen** En este número especial se revisan temas asociados a la intervención temprana en psicosis, que también es un llamado a su implementación y desarrollo en la región.

**Abstract** *In this special issue several topics around early intervention in psychosis are reviewed. We argue that this should be a wake-up call for its wider implementation and development in the region.*

La esquizofrenia y otras psicosis tienen un curso generalmente crónico remitente, con alto porcentaje de discapacidad y carga comunitaria, acompañando a nuestros pacientes durante toda su vida. Sin embargo, existe clara evidencia de que el inicio de la enfermedad es diferente al resto, un período crítico (Birchwood et al., 1998) que requiere atención especial por parte de los profesionales de salud ya que una adecuada y sostenida intervención impactaría en mejorar el pronóstico. En esta edición de la revista se presentan varios artículos relacionados con el concepto y manejo de este periodo, conocido internacionalmente como intervención temprana, con un enfoque en Latino América. Particularmente se presentan trabajos de miembros de la Red Latinoamericana para el Estudio de la Psicosis Precoz ANDES (ANDES, n.d.), que ha estado trabajando en esto en los últimos años. Así, se revisan los cambios biológicos propios de este período (Castro et al.), el abordaje de recuperación o recovery (Vera et al.), el desarrollo e implementación de servicios para su manejo (González-Valderrama et al.), y la posibilidad de prevención de la psicosis antes del primer brote (Crossley et al.).

Después de efectuar este trabajo no podemos dejar de mencionar que, a pesar de la evidencia indudable de la importancia del primer episodio y el beneficio de la creación de servicios especializados en el mundo, la agenda de intervención temprana no ha recibido mucha atención en Latinoamérica. Por un lado, los centros en que se aplica son pocos y tienden a ser universitarios, beneficiando a relativamente poca gente (Aceituno et al., 2020; Brietzke et al., 2011). Existe poca penetración de la necesidad de identificación e intervención rápida de los pacientes, tanto en los otros profesionales de salud como en la población general. Y lamentable-

mente existen todavía pocos servicios de salud mental con enfoque rehabilitador de casos crónicos, lo que puede desincentivar la incorporación social rápida y estigmatizar a pacientes más jóvenes.

De esta forma, esta edición es una revisión de un tema importante, pero también un llamado a la acción, en el cual debemos:

- Incorporar intervención temprana en los programas de formación de médicos generales y psiquiatras.
- Promover la identificación y consulta precoz en la población general.
- Formar servicios multidisciplinarios especializados en intervención temprana, con énfasis en intervenciones psicosociales, separados de servicios para sujetos más crónicos.
- Medir resultados como duración de psicosis no tratada, o reincorporación educacional o laboral, para monitorear servicios.
- Lograr que los gobiernos acepten desarrollar estas iniciativas sanitarias de forma sostenida como políticas de estado a lo largo del tiempo.

Esperamos poder contribuir a llenar el vacío existente en nuestra región e incentivar la implementación de intervenciones efectivas en este ámbito.

### Referencias Bibliográficas

Aceituno, D., Mena, C., Vera, N., Gonzalez, Valderrama, A., Gadelha, A., Diniz, E., Crossley, N., Pennington, M., Prina, M., 2020. Implementation of early psychosis services in Latin America: A scoping review. *Early Interv. Psychiatry*.

ANDES, n.d. Latin American Network for the Study of Early Psychosis [WWW Document]. URL [www.cytel.org/es/andes](http://www.cytel.org/es/andes)

Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C., 1998. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 172, 53–59.

Brietzke, E., Araripe Neto, A.G., Dias, Á., Mansur, R.B., Bressan, R.A., 2011. Early intervention in psychosis: a map of clinical and research initiatives in Latin America. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 33, S214–S218. doi:10.1590/S1516-44462011000600007

# Cambios biológicos en la psicosis temprana

## *Biological changes in the early period of psychosis*

### **Mariana N. Castro**

*Consejo Nacional de Investigaciones  
Científicas y Técnicas (CONICET),  
Argentina.*

*Departamento de Fisiología, Facultad  
de Medicina, UBA, Argentina.*

**mariananaircastro@gmail.com**

### **Letícia Sanguinetti Czepielewski**

*Departamento de Psicología  
do Desenvolvimento e da  
Personalidade, Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil.*

### **Agustina E. Wainsztein**

*Grupo de Investigación en  
Neurociencias Aplicadas a las  
Alteraciones del Comportamiento  
(Grupo INAAC), Instituto de  
Neurociencias FLENI-CONICET,  
Argentina.*

*Departamento de Psiquiatría y  
Salud Mental, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires (UBA),  
Argentina.*

### **Gabriela De Pino**

*Laboratorio de Neuroimágenes,  
Departamento Diagnóstico por Imá-  
genes, Fundación para la Lucha  
contra las Enfermedades Neurológicas  
de la Infancia (FLENI), Argentina.*

*Escuela de Ciencia y Tecnología,  
Universidad Nacional de San Martín  
(UNSAM), Argentina.*

### **Mirta F. Villarreal**

*Consejo Nacional de Investigaciones  
Científicas y Técnicas (CONICET),  
Argentina.*

*Grupo de Investigación en  
Neurociencias Aplicadas a las  
Alteraciones del Comportamiento  
(Grupo INAAC), Instituto de  
Neurociencias FLENI-CONICET,  
Argentina.*

*Departamento de Física, Facultad de  
Ciencias Exactas y Naturales, UBA,  
Argentina.*

### **Salvador M. Guinjoan**

*Departamento de Psiquiatría y Salud  
Mental, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires (UBA),  
Argentina.*

*Laureate Institute for Brain Research,  
Tulsa, United States.*

### **Nicolás A. Crossley**

*Departamento de Psiquiatría,  
Facultad de Medicina, Pontificia  
Universidad Católica de Chile, Chile.*

*Los autores no declaran  
conflicto de intereses*

**Resumen** Los primeros años de los trastornos psicóticos como la esquizofrenia han sido descritos como una etapa crítica de la enfermedad, cuando la patología causa los mayores cambios con consecuencias duraderas. En este artículo hacemos un resumen sobre la evidencia de esos procesos tempranos en el dominio biológico. Particularmente nos centramos en la aparición de dificultades cognitivas, en alteraciones de la estructura cerebral estudiados mediante las neuroimágenes, y en posibles procesos inflamatorios involucrados en su patogenia. En todos estos ámbitos encontramos evidencia de cambios importantes en el periodo entre la adolescencia y primeros años de enfermedad, que deberían ser blanco de intervenciones tempranas en psicosis.

**Palabras clave:** Psicosis temprana, cambios cognitivos, neuroimágenes, neuroinflamación, intervención temprana.

**Abstract** *The early years of psychotic disorders such as schizophrenia have been described as a critical period, when the pathology causes the greatest impact with long-lasting consequences. In this article we summarize the evidence for these early changes in the biological domain. In particular, we focus on the cognitive difficulties appearing during this period, on the structural brain abnormalities, and on possible inflammatory processes involved in its pathogenesis. In all these settings we find evidence of important changes in the period between adolescence and the first years of illness, which should be the target of early interventions in psychosis.*

**Keywords:** *Psicosis, cognición, MRI, neuro-inflamación.*

---

## La importancia de estudiar las fases tempranas de la psicosis

Los años iniciales de la psicosis han sido foco de muchas investigaciones en los últimos años. Esto porque se considera un período crítico de la enfermedad (1), durante el cual la patología causaría grandes cambios en ámbitos como el social, psicológico y también en el biológico. En este artículo nos enfocaremos principalmente a este último ámbito, explorando los cambios biológicos que ocurren en la psicosis precoz, que puedan ser evidenciados en estudios enfocados en cognición, neuroimágenes, y relacionados con procesos inflamatorios.

## Cambios en la cognición

Los déficits cognitivos están presentes en diferentes tipos de psicosis (2), lo que brinda una excelente oportunidad para la investigación basada en dominios (3). Su presencia en etapas tempranas (4), es de relevancia en tanto potencial marcador de un neurodesarrollo anómalo (5). Hoy sabemos que el rendimiento cognitivo es predictor de la recuperación funcional en el primer episodio de psicosis (FEP: First Episode of Psychosis) (6). Incluso, los diferentes dominios cognitivos, evaluados tanto transversal como longitudinalmente, predicen el funcionamiento psicosocial (7), reflejado en las habilidades, relaciones interpersonales, empleo e independencia del individuo.

Una pregunta crucial en el área es el momento en el cual suceden los cambios cognitivos. El estudio del FEP ha permitido investigar el deterioro cognitivo previo al uso de antipsicóticos y de cualquier potencial proceso neurodegenerativo asociado a la enfermedad. Así, se ha observado un deterioro global y heterogéneo en varios dominios cognitivos en pacientes con FEP (8). Un primer aspecto es que un meta-análisis reciente sugiere que el desempeño en la mayoría de los dominios cognitivos parece no estar relacionado con la duración de la psicosis no tratada (9). Estudios en México en población con una duración de psicosis tratada muy larga también muestran que la cognición es similar a aquellos con duración de psicosis más corta (10). Esto sugiere que el cambio sucede antes que aparezcan los síntomas psicóticos (principalmente síntomas positivos). Esto está en línea con la observación de que el ajuste educacional pre-mórbido temprano predice el rendimiento cognitivo en FEP, sugiriendo que el deterioro cognitivo podría estar relacionado incluso a la susceptibilidad a la enfermedad (11). Además, estudios recientes han demostrado que la cognición está deteriorada en individuos identificados en el pródromo y que posteriormente desarrollan esquizofrenia (SZ), antes del primer episodio (12). Estudios poblacionales han estudiado el desarrollo cognitivo premórbido, mostrando que además de alteraciones muy tempranas (asociadas probablemente a problemas perinatales), hay una sustancial caída del coeficiente intelectual y de diversos dominios cognitivos durante el desarrollo, desde la etapa premórbida hasta el período post-inicio de la enfermedad (13). Los individuos que convierten posteriormente a psicosis muestran una reducción del coeficiente intelectual alrededor de los 16 años de edad (14). Por lo tanto, los déficits cognitivos parecen estar establecidos antes de la fase prodrómica (15), con alteraciones que vienen del período perinatal, pero también con un deterioro durante la adolescencia.

Otra pregunta interesante a hacerse es si el patrón y magnitud de los déficits cognitivos cambian con el curso de la enfermedad. En ese sentido, los pacientes con FEP muestran un perfil de deterioro cognitivo similar al de pacientes con SZ bien establecida (16). El rendimiento cognitivo en el FEP es similar al de los individuos con un curso crónico de la enfermedad (17) en la velocidad de procesamiento, atención o vigilancia, aprendizaje verbal y visual, razonamiento y re-

solución de problemas. Particularmente, la velocidad de procesamiento mostró un déficit más pronunciado tanto en la etapa inicial como crónica, con un déficit generalizado de fondo (17). A pesar de los grandes esfuerzos por identificar déficits cognitivos específicos para SZ, se ha visto que estos déficits son generalizados y similares a los observados en el trastorno bipolar (TB), la psicosis depresiva y otros trastornos psicóticos, aunque más severos y profundos (18). Los estudios longitudinales con seguimiento a diez años también sugieren que luego del FEP el curso del desempeño cognitivo parece ser estable (19,20), aunque estudios recientes han empezado a sugerir que podría haber un deterioro en algunos ámbitos en algunos pacientes (21). Lo que consistentemente se encuentra en los estudios es que existe una gran heterogeneidad en el desempeño cognitivo en el grupo de pacientes. Los estudios que investigan los clusters cognitivos han encontrado tres perfiles cognitivos en FEP: severa, moderada y relativamente deteriorado, tal como en la psicosis bien establecida, y están también asociados con el ajuste cognitivo premórbido (22).

En conjunto, la trayectoria del deterioro cognitivo, con una caída cognitiva antes del período prodrómico y la aparente estabilización después del FEP, respalda el modelo de neurodesarrollo de las psicosis (15), con procesos patológicos que ocurren en el desarrollo tardío (adolescencia), y la importancia de una intervención temprana.

### Cambios cerebrales estructurales

Existe bastante evidencia de que la esquizofrenia se acompaña de varios cambios en la estructura cerebral. Estos son principalmente un volumen cerebral global más bajo (23,24), alteraciones en el volumen/espesor de la materia gris cortical (25-27), en tálamo (24), núcleo caudado, putamen, globo pálido (24,26), hipocampo (28,29) y en los volúmenes ventriculares (24). Sin embargo, se debate aún el momento de su manifestación y su posible confusión con el efecto de los antipsicóticos.

El estudio de sujetos en el pródromo ha permitido examinar los cambios dinámicos cerebrales en la SZ. Un reciente meta-análisis estudió individuos con riesgo aumentado para SZ, individuos con SZ recién diagnosticada y con SZ crónica, encontrando al cíngulo anterior derecho como la única región común con un menor volumen. Describen además una reducción del volumen en ínsula, amígdala y parahipocampo late-

ralizados hacia la izquierda en los recién diagnosticados, que aparecen afectados de manera bilateral en SZ crónica (30).

Por otro lado, estudios longitudinales prospectivos han detectado mayor pérdida de sustancia gris en aquellos con alto riesgo que luego convirtieron a psicosis en relación a los controles y a los no convertidores (31). La corteza prefrontal ha sido una de las más implicadas y se la asocia incluso con el deterioro cognitivo (32). Un reciente estudio longitudinal multicéntrico realizado en más de tres mil participantes reveló un espesor cortical reducido de manera generalizada en individuos con alto riesgo para psicosis (33). La reducción en las áreas fusiforme, temporal superior y paracentral se asoció con la conversión a psicosis, de manera similar a otras investigaciones a gran escala (24,27).

Una forma alternativa de ver los cambios generalizados estructurales cerebrales en la SZ es considerarlos como un proceso equivalente al del envejecimiento, pero de forma más precoz. Varios estudios han demostrado que algoritmos de machine learning tienden a sobre-estimar la edad basada según la estructura cerebral en pacientes con SZ (les otorgan mayor edad que el cronológico). Este proceso de envejecimiento acelerado pareciera ocurrir principalmente en los primeros años de la enfermedad (34).

En cuanto al tratamiento antipsicótico, existe evidencia de que el uso acumulativo de antipsicóticos se asocia a disminución global de sustancia gris y sustancia blanca (35). Sin embargo, la naturaleza observacional de dicho estudio (y otros similares) no ha podido resolver que esto no sea debido a otros factores de confusión. Particularmente estos cambios que se adjudican a los antipsicóticos podrían ser debidos a otro factor de confusión como la gravedad del cuadro, donde aquellos con mayor gravedad reciben dosis mayores de antipsicóticos. En ese sentido, un estudio reciente randomizado que comparó tratamiento con antipsicóticos (risperidona o paliperidona) contra psicoterapia (sin antipsicóticos) en primer episodio fue el diseño ideal para diferenciar cambios efecto de la enfermedad de los asociados a antipsicóticos (36). Observaron una disminución relacionada con la enfermedad (grupo psicoterapia) y un aumento relacionado con los antipsicóticos del volumen del globo pálido, y este aumento se asoció a una mayor reducción de la severidad de los síntomas a los 3 meses de seguimiento. Estos resultados muestran que la enfer-

medad y la exposición a antipsicóticos ejercen efectos distintos sobre el cerebro, y coinciden con trabajos previos al sugerir que la eficacia terapéutica está mediada principalmente por sus efectos sobre los ganglios basales (37,38). Así, la medicación antipsicótica parece prevenir o incluso revertir la pérdida de volumen relacionada con la enfermedad en esta región (36). Utilizando criterios estadísticos menos estrictos, encontraron reducciones de la corteza y la sustancia blanca prefrontal a los 12 meses, en los grupos psio-terapia y medicados, lo que podría reflejar un efecto de la enfermedad que no es modificado por la medicación (36). Aunque requiere replicación, esto va en línea con los estudios mencionados que muestran reducción del volumen/espesor cortical (26,27,31,33), y podrían explicar por qué la disfunción prefrontal se informa con tanta frecuencia en la psicosis bien establecida. Los autores proponen que la señalización alterada del cuerpo estriado podría desencadenar una pérdida volumétrica temprana en el pálido, que posteriormente se extiende a áreas prefrontales relacionadas funcionalmente (39). Esto se alinea con la evidencia de un volumen pálido más pequeño en pacientes que no han recibido antipsicóticos asociado a sintomatología psiquiátrica más grave (40), y con la asociación del volumen del globo pálido aumentado con una mejor evolución de los síntomas (36). Plantean además un posible efecto neuroprotector de los antipsicóticos, apoyado por estudios en animales que muestran inducción de neurogénesis (41), protección contra el estrés oxidativo (42), así como efectos positivos sobre la cognición (43).

En conjunto, existe evidencia consistente de que los cambios en la estructura cerebral observados en esquizofrenia son un proceso dinámico complejo, y que parecieran acontecer particularmente en los primeros años de la enfermedad, incluyendo durante el pródromo. Probablemente la exposición a antipsicóticos está asociada a algunos de estos cambios, y estos tienen un efecto complejo incluyendo disminución en la corteza pero también aumentos de volumen de ganglios basales opuestos a los observados por el proceso patológico en sí.

### Cambios neuroinflamatorios

Múltiples estudios han sugerido que la inflamación tendría un rol central en la psicosis (44). Estos procesos inflamatorios sucederían en dos momentos tempranos pero diferentes de la psicosis: en el período

perinatal y, por otro lado, en la adolescencia y primeros años de enfermedad.

Durante la pandemia de influenza de 1957 los estudios epidemiológicos ya mostraban una fuerte asociación entre la infección materna en el embarazo y el desarrollo de SZ en la descendencia (45). Posteriormente se observó que este efecto dependía de la activación inmune materna (MIA: Maternal Immune Activation) más que del agente infeccioso (46). Modelos animales de MIA muestran anomalías cerebrales tempranas en la descendencia (47), como hipofunción del NMDAR en hipocampo y mayor sensibilidad a la estimulación dopaminérgica aguda (48). Otros estudios observaron sobre-expresión del componente C4 del complemento en la corteza prefrontal de la descendencia, evidenciando que la MIA puede causar un trastorno similar a la SZ (48). Sin embargo, no están dilucidados los mecanismos subyacentes a la relación entre la MIA y la sobre-expresión de C4. En humanos, variantes alélicas de C4 han sido asociadas con SZ (49,50). C4 participa en la señalización para la fagocitosis impulsando, consecuentemente, la poda sináptica por la microglía (48).

Más recientemente el foco se ha volcado hacia procesos inflamatorios temporalmente más cercanos al inicio de la enfermedad, o incluso durante los primeros años. Se ha propuesto una tormenta de glutamato localizada, consecuencia de un desequilibrio glutamato/GABA, que desencadena una poda dendrítica excesiva, y que se agravaría por la activación de la microglía a través de la señalización anómala de C4 y del MHC, llevando a una sobre poda y a una plasticidad sináptica aberrante (51). Una exposición al estrés durante la adolescencia podría resultar en una activación inmune elevada en hipocampo y en una hiperreactividad de la dopamina mesolímbica en animales que desarrollan un fenotipo conductual semejante a la SZ (52). Esto sugiere un mecanismo a través del cual las influencias genéticas y ambientales pueden actuar de forma sinérgica y conducir a la activación patológica de la microglía (48), y podría explicar el número reducido de sinapsis y la pérdida de sustancia gris en SZ (49). En esta línea, una desregulación de las vías pro/antiinflamatorias ha sido descrita en FEP (53), y es más severa al año de seguimiento (54). Incluso, ciertos marcadores inflamatorios parecen predecir la conversión a psicosis (55).

La tomografía por emisión de positrones (PET) de la proteína translocadora mitocondrial (TSPO), permite

estudiar la neuroinflamación in vivo midiendo la activación microglial (56). Si bien los estudios recientes, no han podido detectar un aumento significativo de TSPO en la SZ o en personas con riesgo de padecerla (56-58), esto no anula la hipótesis de activación pro-inflamatoria en la psicosis, ya que recientemente se ha observado que la TSPO no es específica de la microglía (57). Los datos in vitro han demostrado una falta de correspondencia entre la TSPO y la activación pro-inflamatoria (57), incluso en SZ (59). Aún así, algunos estudios han informado asociaciones positivas entre la TSPO en hipocampo y la gravedad de los síntomas, incluidos los déficits cognitivos, en individuos en el espectro de la psicosis (56,58), así como asociaciones con la reducción de sustancia gris en SZ (60). Respaldando estos datos, estudios post-mortem muestran un aumento de la tinción de la microglía en el hipocampo en SZ (61). Incluso, un estudio preliminar reciente reportó una asociación negativa entre la liberación de dopamina de la corteza prefrontal en respuesta al estrés psicosocial agudo y la expresión de TSPO hipocampal en SZ e individuos en riesgo de padecerla (62).

## Conclusiones

En conjunto, podemos concluir que la psicosis se asocia a cambios en cognición, estructura cerebral, y pareciera que la inflamación está involucrada en su patogénesis. En línea con la teoría de la esquizofrenia como un trastorno del neurodesarrollo que se expresa tras un segundo golpe en la adolescencia, se observan cambios biológicos importantes en el período perinatal (inflamatorios, cognitivos, desarrollo cerebral) y en un segundo momento en la adolescencia y primeros años de la enfermedad. De esta forma, las intervenciones tempranas que pretendan modificar estos procesos patológicos deberán estar dirigidas a los períodos críticos de la enfermedad, como la etapa prodrómica, la transición a la psicosis, o incluso el período perinatal, apuntando tanto a la apoptosis dendrítica, la microglía, la prevención de la tormenta de glutamato, como a la salud materna y placentaria. Probablemente la intervención de factores perinatales requiera un abordaje poblacional, pero modificaciones del segundo momento podrían ser implementadas en grupos identificados como de alto riesgo y en los primeros años de la enfermedad.

## Mensajes principales.

Evidencia desde estudios cognitivos, neuroimágenes y procesos inflamatorios sugiere cambios importantes concentrados entre la adolescencia y los primeros años de enfermedad, que pueden ser blanco de intervención.

Los déficits cognitivos están presentes antes de la fase prodrómica en la psicosis, con alteraciones de nacimiento además de un deterioro en la adolescencia, y permanecen mayoritariamente estables luego del primer episodio psicótico.

Las anomalías estructurales se presentan en personas con alto riesgo para psicosis, previo al inicio de la enfermedad, y empeoran progresivamente, sobre todo en los primeros años de la enfermedad.

La activación perinatal de la microglía junto a una señalización inmune anómala, podría hacerlas vulnerables a una sobre-activación posterior por factores psicosociales, conduciendo a poda sináptica en regiones sensibles al estrés durante la adolescencia o en el período inicial de la enfermedad.

## Lectura sugerida.

**Sheffield, J.M., Karcher, N.R. & Barch, D.M.** Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev.*, 2018; 28,509–533. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>. Describe las características del deterioro cognitivo en las diferentes etapas de la psicosis enfatizando en la trayectoria del desempeño cognitivo desde los estadios premórbidos hasta la etapa crónica y distinguiendo la esquizofrenia del trastorno psicótico bipolar y la depresión psicótica.

**Solís-Vivanco R, Rangel-Hassey F, León-Ortiz P, Mondragón-Maya A, Reyes-Madriral F, de la Fuente-Sandoval C.** Cognitive Impairment in Never-Medicated Individuals on the Schizophrenia Spectrum. *JAMA Psychiatry*, 2020; 77(5):543-545. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0001>. Estudia un grupo de pacientes en México sin tratamiento con antipsicóticos por muchos años, permitiendo explorar la historia natural de los cambios neuropsicológicos sin tratamiento en esquizofrenia.

**Chopra S, Fornito A, Francey SM, O'Donoghue B, Cropley V, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Tahtalian S, Yuen HP, Allott K, Alvarez-Jimenez M, Harrigan S, Sabarodin K, Pantelis C, Wood SJ, McGorry P.** Differentiating the effect of antipsychotic medication and illness on brain volume reductions in first-episode psychosis: A Longitudinal, Randomised, Triple-blind, Placebo-controlled MRI Study. *Neuropsychopharmacology*, 2021; 46, 1494–1501. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00980-0>. Demuestra que la enfermedad y la medicación antipsicótica tienen un efecto diferencial sobre el cerebro, y propone un efecto posiblemente protector contra la pérdida de tejido cerebral.

**Cattane N, Richetto J, Cattaneo A.** Prenatal exposure to environmental insults and enhanced risk of developing Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: Focus on biological pathways and epigenetic mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2018; 117, 253-278. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.001>. Revisa los factores ambientales perinatales y el aumento de riesgo para psicosis, con énfasis en las vías biológicas y los mecanismos epigenéticos como mediador de la interacción genes-ambiente.

## Referencias Bibliográficas

1. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998;172(33):53-9.
2. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev* 2018;28(4):509-533. doi: 10.1007/s11065-018-9388-2.
3. Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., et al. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 167(7), 748–751. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>.
4. Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, 11(3), 487–508.
5. Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*, 17(12), 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>.
6. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, Alvarez-Jimenez M. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev* 2017;58:59-75. doi:10.1016/j.cpr.2017.09.007.
7. Cowman M, Holleran L, Lonergan E, O'Connor K, Birchwood M, Donohoe G. Cognitive Predictors of Social and Occupational Functioning in Early Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Cross-Sectional and Longitudinal Data. *Schizophr Bull* 2021 24;sbab033. doi: 10.1093/schbul/sbab033.
8. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Pariante CM. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion

- on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry* 2014;4:182. doi: 10.3389/fpsy.2013.00182.
9. Allott K, Fraguas D, Bartholomeusz CF, Díaz-Caneja CM, Wannan C, Parrish EM, Amminger GP, Pantelis C, Arango C, McGorry PD, Rapado-Castro M. Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2018;48(10):1592-1607. doi: 10.1017/S0033291717003002.
  10. Solís-Vivanco R, Rangel-Hassey F, León-Ortiz P, Mondragón-Maya A, Reyes-Madriral F, de la Fuente-Sandoval C. Cognitive Impairment in Never-Medicated Individuals on the Schizophrenia Spectrum. *JAMA Psychiatry*. 2020; 77(5):543-545. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2020.0001.
  11. Lutgens D, Lepage M, Iyer S, Malla A. Predictors of cognition in first episode psychosis. *Schiz Res* 2014, 152: 164–169
  12. Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychol Med* 2018;48(3):392-403. doi: 10.1017/S0033291717001970.
  13. Meier, M. H., Caspi, A., Reichenberg, A., Keefe, R. S., Fisher, H. L., Harrington, H., et al. (2014). Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *The American Journal of Psychiatry*, 171(1), 91–101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111438>.
  14. Dickson H, Laurens KR, Cullen AE, Hodgins S. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med* 2012, 42(4) , pp. 743 – 755. doi: 10.1017/S0033291711001693.
  15. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of Cognitive Deficits in Ultra-high Risk to Psychosis and First Episode Psychosis: Do the Cognitive Deficits Progress Over, or After, the Onset of Psychosis? *Schiz Bull* 2014, 40 (4):744–755, doi:10.1093/schbul/sbt085
  16. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry* 2012, 12:64. doi: 10.1186/1471-244X-12-64.
  17. McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., et al. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia Research*, 157(1-3), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.039>.
  18. Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., et al. (2010). Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *The American Journal of Psychiatry*, 167(1), 78–85. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09010118>.
  19. Rodríguez-Sánchez JM, Setién-Suero E, Suárez-Pinilla P, Mayoral Van Son J, Vázquez-Bourgon J, Gil López P, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R, PAFIP group (2020). Ten-year course of cognition in first-episode non-affective psychosis patients: PAFIP cohort. *Psychological Medicine* 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291720002408>.
  20. Rund, B. R., Barder, H. E., Evensen, J., Haahr, U., ten Velden Hegelstad, W., Joa, I., et al. (2016). Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), 87–95. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv083>.
  21. Zanelli J, Mollon J, Sandin S, Morgan C, Dazzan P, Pilecka I, Reis Marques T, David AS, Morgan K, Fearon P, Doody GA, Jones PB, Murray RM, Reichenberg A. Cognitive Change in Schizophrenia and Other Psychoses in the Decade Following the First Episode. *Am J Psychiatry* 2019; 176:811–819; doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18091088.
  22. Tan EJ, Rossell SL, Subotnik KL, Ventura J, Nuechterlein KH. Cognitive heterogeneity in first-episode psychosis and its relationship with premorbid developmental adjustment. *Psychol Med*, 2021 Mar 12;1-10. doi: 10.1017/S0033291721000738.
  23. El-Sayed, M. (2010). Brain volumes in psychotic youth with schizophrenia and mood disorders. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 35, 229–236.
  24. Frazier, J. A., Giedd, J. N., Hamburger, S. D., Albus, K. E., Kaysen, D., Vaituzis, A. C., ... Rapoport, J. L. (1996). Brain anatomic magnetic resonance imaging in childhood-onset schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 53, 617–624.
  25. Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51(5):500-508. doi: 10.1177/0004867417699473.
  26. Gurholt TP, Lonning V, Nerland S, Jørgensen KN, Haukvik UK, Alloza C, Arango C, Barth C, Bearden CE, Berk M, Bohman H, Dandash O, Díaz-Caneja CM, Edbom CT, van Erp TGM, Fett AJ, Frangou S, Goldstein BI, Grigorian A, Jahanshad N, James AC, Janssen J, Johannessen C, Karlsgodt KH, Kempton MJ, Kochunov P, Krabbendam L, Kyriakopoulos M, Lundberg M, MacIntosh BJ, Rund BR, Smelror RE, Sultan A, Tamnes CK, Thomopoulos SI, Vajdi A, Wedervang-Resell K, Myhre AM, Andreassen OA, Thompson PM, Agartz I; ENIGMA-EOP Working Group. Intracranial and subcortical volumes in adolescents with early-onset psychosis: A multisite mega-analysis from the ENIGMA consortium. *Hum Brain Mapp* 2020. doi: 10.1002/hbm.25212.
  27. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, et al; Karolinska Schizophrenia Project. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics

- Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;84(9):644-654. doi:10.1016/j.biopsych.2018.04.023
28. Haukvik UK, Tamnes CK, Söderman E, Agartz I. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Re* 2018;104:217-226. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.08.012.
  29. Vargas T, Dean DJ, Osborne KJ, Gupta T, Ristanovic I, Ozturk S, Turner J, van Erp TGM, Mittal VA. Hippocampal Subregions Across the Psychosis Spectrum. *Schizophr Bull* 2018;44(5):1091-1099. doi: 10.1093/schbul/sbx160.
  30. Liloia D, Brasso C, Cauda F, Mancuso L, Nani A, Manuello J, Costa T, Duca S, Rocca P. Updating and characterizing neuroanatomical markers in high-risk subjects, recently diagnosed and chronic patients with schizophrenia: A revised coordinate-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 123:83-103. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.010.
  31. Cannon TD, Chung Y, He G, et al. (2015) Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: A multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biological Psychiatry* 77: 147–157.
  32. Haatveit B, Mørch-Johnsen L, Alnæs D, Engen MJ, Lyngstad SH, Færden A, Agartz I, Ueland T, Melle I. Divergent relationship between brain structure and cognitive functioning in patients with prominent negative symptomatology. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2021; 307:111233. doi: 10.1016/j.psychres.2020.111233.
  33. ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group. Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis: An ENIGMA Working Group Mega-analysis. *JAMA Psychiatry*. Published online May 05, 2021. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0638.
  34. Schnack, H. G., Van Haren, N. E., Nieuwenhuis, M., Hulshoff Pol, H. E., Cahn, W., & Kahn, R. S. (2016). Accelerated brain aging in schizophrenia: a longitudinal pattern recognition study. *American Journal of Psychiatry*, 173(6), 607-616. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15070922.
  35. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Feb;68(2):128-37. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.199.
  36. Chopra S, Fornito A, Francey SM, O'Donoghue B, Cropley V, Nelson B, Graham J, Baldwin L, Tahtalian S, Yuen HP, Allott K, Alvarez-Jimenez M, Harrigan S, Sabarodin K, Pantelis C, Wood SJ, McGorry P. Differentiating the effect of antipsychotic medication and illness on brain volume reductions in first-episode psychosis: A Longitudinal, Randomised, Triple-blind, Placebo-controlled MRI Study. *Neuropsychopharmacology* 2021. doi: 10.1038/s41386-021-00980-0.
  37. Albacete A, Makowski C, Mallar Chakravarty M, Joober R, Malla AK, Contreras F, Menchón JM, Lepage M. The effect of second-generation antipsychotics on basal ganglia and thalamus in first-episode psychosis patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Dec;29(12):1408-1418. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.10.004.
  38. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA Consortium. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):547-553. doi:10.1038/mp.2015.63
  39. Dandash O, Pantelis C, Fornito A. Dopamine, fronto-striato-thalamic circuits and risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2017;180:48–57. [SEP]
  40. Spinks R, et al. Globus pallidus volume is related to symptom severity in neuroleptic naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;73:229–33. [SEP]
  41. Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu F-C. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res*. 2002;69:72–9.
  42. Stojković T, et al. Risperidone reverses phencyclidine induced decrease in glutathione levels and alterations of antioxidant defense in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39:192–9.
  43. Choy KHC, et al. Positive allosteric modulation of the muscarinic m1 receptor improves efficacy of antipsychotics in mouse glutamatergic deficit models of behavior. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359:354–65.
  44. Goldsmith, D.R., Rapaport, M.H., Miller, B.J., 2016. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry* 21, 1696–1709.
  45. Barr, C.E.; Mednick, S.A.; Munk-Jorgensen, P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia: A 40-year study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 869–874.
  46. Brown, A.S.; Patterson, P.H. Maternal infection and schizophrenia: Implications for prevention. *Schizophr. Bull.* 2011, 37, 284–290.
  47. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, Toovey S, Prinssen EP, 2014 Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 10(11), 643–660.
  48. Choudhury Z, Lennox B. Maternal Immune Activation and Schizophrenia-Evidence for an Immune Priming Disorder. *Front Psychiatry* 2021;12:585742. doi: 10.3389/fpsy.2021.585742.
  49. Sekar, A.; Bialas, A.R.; de Rivera, H.; Davis, A.; Hammond, T.R.; Kamitaki, N.; Tooley, K.; Presumey, J.; Baum, M.; van Doren, V.; et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016, 530, 177–183.
  50. Ripke et al., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595.

51. Parellada E, Gassó P. Glutamate and microglia activation as a driver of dendritic apoptosis: a core pathophysiological mechanism to understand schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2021;11(1):271. doi: 10.1038/s41398-021-01385-9.
52. Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Voget M, Willi R, Winter C, Riva MA, Mortensen PB, Feldon J, Schedlowski M, Meyer U, 2013. Stress in puberty unmasks latent neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science* 339(6123), 1095–1099.
53. Noto MN, Maes M, Nunes SOV, Ota VK, Rossaneis AC, Verri WA Jr, Cordeiro Q, Belangero SI, Gadelha A, Bressan RA, Noto C. Activation of the immune-inflammatory response system and the compensatory immune-regulatory system in antipsychotic naive first episode psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019;29(3):416-431. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.12.008.
54. Garcia-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS, Santabarbara J, Martinez-Cengotitabengoa M, Moreno C, Saiz PA, Berrocoso E, Gasso P, Fe Barcones M, Gonzalez-Pinto A, Parellada M, Bobes J, Mico JA, Bernardo M, Leza JC (2014). Pro-/antiinflammatory dysregulation in early psychosis: results from a 1-year follow-up study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Published online: 31 October 2014. doi:10.1093/ijnp/pyu037.
55. Perkins, D.O.; Jeffries, C.D.; Addington, J.; Bearden, C.E.; Cadenhead, K.S.; Cannon, T.D.; Cornblatt, B.A.; Mithalon, D.H.; McGlashan, T.H.; Seidman, L.J.; et al. Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: Preliminary results from the napls project. *Schizophr. Bull.* 2015, 41, 419–428.
56. Hafizi S, Da Silva T, Gerritsen C, Kiang M, Bagby RM, Prcce I, Wilson AA, Houle S, Rusjan PM, Mizrahi R, 2017 Imaging Microglial Activation in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: an In Vivo PET Study with [(18)F]FEPPA. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 42(13), 2474–2481.
57. Plaven-Sigraay P, Matheson GJ, Collste K, Ashok AH, Coughlin JM, Howes OD, Mizrahi R, Pomper MG, Rusjan P, Veronese M, Wang Y, Cervenka S, 2018 Positron Emission Tomography Studies of the Glial Cell Marker Translocator Protein in Patients With Psychosis: A Meta-analysis Using Individual Participant Data. *Biol Psychiatry* 84(6), 433–442.
58. Hafizi S, Tseng HH, Rao N, Selvanathan T, Kenk M, Bazinet RP, Suridjan I, Wilson AA, Meyer JH, Remington G, Houle S, Rusjan PM, Mizrahi R, 2016. Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis: A PET Study With [(18)F]FEPPA. *The American journal of psychiatry*, appiajp201616020171.
59. Sneeboer MAM, van der Doef T, Litjens M, Psy NBB, Melief J, Hol EM, et al. (2019): Microglial activation in schizophrenia: Is translocator 18 kDa protein (TSPO) the right marker? *Schizophr Res* 215:167–172.
60. Selvaraj S, Bloomfield PS, Cao B, Veronese M, Turkheimer F, Howes OD. Brain TSPO Imaging and Gray Matter Volume in Schizophrenia Patients and in People at Ultra High Risk of Psychosis: An [(11)C]PBR28 Study. *Schizophr Res.* 2018 May ; 195: 206–214. doi:10.1016/j.schres.2017.08.063.
61. Busse S, Busse M, Schiltz K, Biellau H, Gos T, Brisch R, Mawrin C, Schmitt A, Jordan W, Muller UJ, Bernstein HG, Bogerts B, Steiner J, 2012 Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? *Brain Behav Immun* 26(8), 1273–1279.
62. Schifani C, Hafizi S, Tseng HH, Gerritsen C, Kenk M, Wilson AA, Houle S, Rusjan PM, Mizrahi R. Preliminary data indicating a connection between stress-induced prefrontal dopamine release and hippocampal TSPO expression in the psychosis spectrum. *Schizophr Res* 2019;213:80-86. doi: 10.1016/j.schres.2018.10.008.

# Intervención antes del desarrollo del primer episodio de psicosis

## *Preventing the development of the first episode of psychosis*

### **Nicolás Crossley**

*Departamento de Psiquiatría,  
Escuela de Medicina, Pontificia  
Universidad Católica de Chile,  
Santiago, Chile.*

**ncrossley@uc.cl**

### **Rodrigo Bressan**

*Departamento de Psiquiatría,  
Escola Paulista de Medicina,  
Universidade Federal de São Paulo,  
São Paulo, Brasil.*

### **Ricardo Corral**

*Hospital José Tiburcio Borda,  
Buenos Aires, Argentina.*

### **Rodrigo Córdoba**

*Escuela de Medicina y Ciencias de la  
Salud, Universidad del Rosario,  
Bogotá, Colombia.*

*Los autores no declaran  
conflicto de intereses*

**Resumen** Se puede prevenir el primer episodio de psicosis? En este artículo revisamos los avances en el área en la última década. Primero describimos las iniciativas enfocadas en identificar grupos de riesgo, particularmente aquellos en el pródromo putativo de la psicosis. Examinaremos brevemente las definiciones, así como los avances y detractores. Finalmente mencionaremos aproximaciones poblacionales para la reducción de la psicosis.

**Palabras clave:** prodromo, prevención primaria, estados mentales en riesgo, cannabis.

**Abstract** *Is it possible to prevent the first episode of psychosis? In this article we review the state of the art of the research into psychosis prevention. We first describe the attempt to identify high risk groups, specifically those in the putative prodromal period. We discuss the different approaches and definitions, its advances and promises, as well as potential pitfalls. We will finally discuss populational-level interventions to prevent psychosis.*

**Keywords:** *prodrome, primary prevention, at risk mental state, cannabis.*

## Introducción

El énfasis en los momentos iniciales de la psicosis y el desarrollo de los llamados servicios de intervención temprana han llevado también a considerar la posibilidad de prevenir que los jóvenes se enfermen desde un primer momento. La idea del período crítico en psicosis, que postula que los mayores cambios que determinan la evolución de la enfermedad se instalan de forma temprana en su historia (Birchwood et al., 1998), no sólo apoya la intervención intensiva en los años iniciales de la enfermedad, pero también resaltan el hecho que la mejor forma de incidir positivamente y no llegar tardíamente a estos cambios tempranos es evitarlos desde un principio. La prevención primaria de la psicosis es sin duda el santo grial del área.

En este artículo revisaremos el estado del arte de la prevención de la psicosis que se ha desarrollado al alero del estudio de la psicosis temprana. Inicialmente describiremos las aproximaciones focalizadas en ciertos grupos de alto riesgo, que ha sido el desarrollo más novedoso y propio de la intervención primaria, pero también mencionaremos aproximaciones poblacionales de prevención.

## Intervención en grupos de riesgo

La psicosis es un trastorno relativamente poco frecuente en la población general. Entre 1 en 100 a 1 en 50 personas sufrirán de ésta en su vida (Perälä et al., 2007), lo que significa que la mayoría de la población no la desarrollarán. Esto es obviamente positivo. Sin embargo, es un dato clave para las intervenciones preventivas, donde las intervenciones tienen que ser de bajo costo y bajo riesgo para una población de gran volumen en la que pocas van a ser realmente beneficiadas. Una opción es tratar de enfocarse en grupos de mayor riesgo, que disminuya el universo de población a intervenir, permitiendo intervenciones de mayor costo, además de justificar la exposición a potenciales efectos secundarios de ésta por el potencial mayor beneficio.

En este contexto, estudios han identificado subgrupos de sujetos con un mayor riesgo, tales como aquellos con historia familiar de esquizofrenia (Hodges et al., 1999), con un riesgo 10 veces mayor que la población general. Estudios genéticos posteriores identificaron a sujetos portadores de algunos tipos de copy-number variations (CNVs) tales como la deleción del 22q11 como sujetos con muy alto riesgo a desarrollar psi-

cosis, con 1 de cada 3 desarrollando un episodio psicótico (Schneider et al., 2014). Aunque estos grupos siguen siendo blanco de intervenciones específicas, la mayoría de los pacientes que desarrollarán psicosis no tienen un antecedente familiar o la deleción del 22q11. De tal forma que el impacto a nivel poblacional es potencialmente menor en estos grupos.

Por otro lado, se sabía que los pacientes que desarrollan psicosis presentan cambios previos a la aparición de síntomas psicóticos positivos (Conrad, 1979), incluso por años, y que pueden ser pesquisados de forma estandarizada retrospectivamente (Häfner et al., 1998). Un influyente grupo alemán, basado en la fenomenología de la psicosis, postuló cambios precoces en síntomas cognitivos en el pródromo (Schultze-Lutter et al., 2010). Pero sin embargo el mayor impacto en el área se produjo cuando este conocimiento de los síntomas presente en el pródromo se transformó en definiciones operacionales de sujetos que potencialmente estarían cursando con un pródromo (Yung et al., 1998), los llamados estados de alto riesgo clínico. Dos instrumentos han sido ampliamente usados en la literatura para la identificación de estos sujetos: CA-ARMS (Yung et al., 2005) y SIPS/SOPS (Miller et al., 2003). Ambos son similares en tanto identifican tres grupos de sujetos en población consultante según su presentación clínica:

1. aquellos con síntomas psicóticos atenuados, específicamente síntomas positivos, que probablemente corresponden a la mayor proporción de estos sujetos. Estos serían por ejemplo ideas persecutorias, inusuales o grandiosas que no alcanzan a ser delirantes (sin convicción), o alteraciones perceptuales de menor claridad (murmullos no claros) o baja frecuencia.
2. sujetos episodios psicóticos limitados e intermitentes, que son episodios psicóticos claros pero de resolución espontánea y menor a 7 días de duración.
3. sujetos con historia genética de alto riesgo (familiar primer grado, o trastorno esquizotípico) que presentan un deterioro en su funcionamiento en el último año.

Esta formulación ha resultado bastante exitosa en el sentido de identificar sujetos con un alto riesgo a desarrollar psicosis en el futuro cercano, descrito hasta un 30% en los dos años siguientes (Fusar-Poli et al., 2012a). Esto abrió la oportunidad de crear servicios

específicos para estos sujetos (Broome et al., 2005; Yung et al., 1995), e incluso se discutió introducirlo dentro de la edición del DSM-5 (Tsuang et al., 2013). El estudio en la última década de estos sujetos ha aportado un valioso conocimiento sobre la psicosis al permitir examinar aspectos tales como los cambios cerebrales (Cannon et al., 2015), tono dopaminérgico (Howes et al., 2009), o cambios cognitivos (Fusar-Poli et al., 2012b), antes que los sujetos presentaran un primer episodio. Sin embargo, también ha tenido sus detractores (Ajnakina et al., 2019). Por un lado, se ha criticado el potencial estigma de la etiqueta de pródromo de psicosis para aquellos (mayoría) que no desarrollarán psicosis, aunque el hecho que el síndrome se define en población consultante, y por ende sufriente, reduce estas críticas. Por otro lado, se ha discutido bastante sobre la reducción observada con el tiempo en las tasas de conversión en servicios establecidos (Yung et al., 2007), probablemente debido a lo inespecífico del síndrome y la derivación de muchos jóvenes sufrientes que requieren una evaluación rápida y efectiva. Esto sin duda que ha dificultado el encontrar una terapia adecuada para disminuir los riesgos de transición (Morrison et al., 2012). A pesar de la poca especificidad, sigue siendo población joven consultante con necesidades, con algunos centros ampliando su rol hacia prevención en salud mental en general y no sólo en psicosis (Malla et al., 2016). La reducción en la tasa de conversión también ha sido un aliciente para desarrollar nuevas herramientas que permitan mejorar la predicción, incluyendo el uso de métodos de machine learning con datos genéticos o de neuroimágenes (Koutsouleris et al., 2021). Una limitación que sí ha sido difícil de rebatir es el potencial impacto de servicios enfocados en el alto riesgo a nivel poblacional. Así, hemos aprendido bastante de la psicosis, e identificado un grupo de jóvenes con necesidades que pueden ser intervenidas. Sin embargo, de forma similar a intervenciones enfocadas en grupos de alto riesgo genético, el número de sujetos con primer episodio que potencialmente se beneficiarían de estos servicios es limitado (Ajnakina et al., 2017). Más allá de la pregunta si se pueden identificar estos sujetos, debemos ver si es que se les puede ofrecer alguna intervención que modifique su alto riesgo. Los estudios randomizados definitivos hasta ahora han estado limitados por la relativamente bajas tasas de transición y el largo tiempo que se requiere de segui-

miento para ver resultados, por lo que las recomendaciones siguen basándose en estudios piloto. Existe consenso que el uso de antipsicóticos en esta población no se recomienda. Quizás las dos intervenciones más prometedoras, terapia cognitivo conductual y ácidos grasos poliinsaturados omega 3, han resultado ser negativos en estudios grandes multicéntricos en parte por las bajas tasas de transición observadas (McGorry et al., 2017; Morrison et al., 2012).

### Intervenciones poblacionales

Como vimos anteriormente, en la última década hemos podido identificar grupos de alto riesgo que se beneficiarían de intervenciones específicas para prevenir la psicosis que están actualmente en desarrollo. Sin embargo, la cobertura a nivel poblacional es relativamente baja, por lo que es importante considerar otras intervenciones que puedan abarcar a mayor cantidad de pacientes.

En ese sentido, los estudios epidemiológicos han dado una gran cantidad de conocimiento para diseñar estrategias de reducción poblacional de psicosis. Para Latino América, muchas de éstas probablemente se relacionan con la deprivación material existente. Por ejemplo, es esperable que un mejor manejo obstétrico (Cannon et al., 2002), mejor salud en niños menores (Khandaker et al., 2012), y reducción de pobreza en general (Hakulinen et al., 2020), conlleven una disminución en el riesgo a desarrollar psicosis en el futuro. Mención aparte merece el rol de cannabis, un factor de riesgo conocido para psicosis (Castañeda et al., 2020; Moore et al., 2007). El uso de cannabis se ha relacionado con variaciones en la incidencia de psicosis de diferentes países (Di Forti et al., 2019), o variaciones en la incidencia en un mismo país, explicando un número sustancial de nuevos casos a nivel poblacional (Hjorthøj et al., 2021). La participación en discusiones sobre regulaciones de cannabis es probablemente una de las áreas en las que la intervención temprana puede tener mayor impacto a nivel poblacional en relación a la disminución de las tasas de psicosis.

### Conclusión

La intervención temprana abrió las puertas a la potencial prevención de psicosis, con la identificación de grupos de alto riesgo a desarrollar la enfermedad en el futuro cercano, pero también al apuntar a intervenciones poblacionales de cobertura global.

## Mensajes principales.

Es posible identificar a un grupo con un alto riesgo a presentar psicosis en el futuro según su presentación clínica, los llamados alto-riesgo clínico.

Este grupo ha otorgado una plétora de conocimiento nuevo sobre la psicosis en general, además de resaltar las necesidades de salud de una población de jóvenes consultantes. Sin embargo el potencial efecto poblacional de este tipo de intervenciones es probablemente limitado.

El uso de intervenciones poblacionales, tales como regulación de cannabis, probablemente tendría un impacto significativo en las tasas de psicosis.

## Artículos de interés.

**Yung, A.R., Phillips, L.J., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., Francey, S., Harrigan, S., Patton, G.C., Jackson, H.J., 1998.** Prediction of psychosis: a step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 172, 14–20.  
Uno de los primeros estudios definiendo la aproximación del alto riesgo clínico.

**Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A.R., Borgwardt, S., Kempton, M.J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., McGuire, P., 2012a.** Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 220–229.  
Meta-análisis que demostró el poder predictivo de la aproximación de alto riesgo clínico.

**McGorry, P.D., Nelson, B., Markulev, C., Yuen, H.P., Schäfer, M.R., Mossaheb, N., Schlögelhofer, M., Smesny, S., Hickie, I.B., Berger, G.E., 2017.** Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA psychiatry* 74, 19–27.  
Estudio randomizado evaluando el uso de omega-3 en población de alto riesgo clínico.

**Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T.P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., Rodriguez, V., Jongsma, H.E., Ferraro, L., La Cascia, C., 2019.** The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry* 6, 427–436.  
Estudio epidemiológico que muestra el potencial rol del consumo de cannabis en la incidencia de casos de psicosis en diferentes países.

## Referencias Bibliográficas

Ajnakina, O., David, A.S., Murray, R.M., 2019. ‘At risk mental state’ clinics for psychosis—an idea whose time has come—and gone! *Psychol. Med.* 49, 529–534.

Ajnakina, O., Morgan, C., Gayer-Anderson, C., Oduola, S., Bourque, F., Bramley, S., Williamson, J., MacCabe, J.H., Dazzan, P., Murray, R.M., 2017. Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retrospective survey of a large UK mental health programme. *BMC Psychiatry* 17, 1–9.

Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C., 1998. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 172, 53–59.

Broome, M.R., Woolley, J.B., Johns, L.C., Valmaggia, L.R., Tabraham, P., Gafoor, R., Bramon, E., McGuire, P.K., 2005. Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur. Psychiatry* 20, 372–378.

Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 159, 1080–1092.

Cannon, T.D., Chung, Y., He, G., Sun, D., Jacobson, A., Van Erp, T.G.M., McEwen, S., Addington, J., Bearden, C.E., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Mathalon, D.H., McGlashan, T., Perkins, D., Jeffries, C., Seidman, L.J., Tsuang, M., Walker, E., Woods, S.W., Heinsen, R., 2015. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis

develops: A multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol. Psychiatry* 77, 147–157. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.023

Castañeda, C.P., Alliende, L.M., Iruretagoyena, B., Nachar, R., Mancilla, F., Díaz, C., Gallardo, C., Mena, C., Ramírez-Mahaluf, J.P., Undurraga, J., 2020. Uso de cannabis en jóvenes hospitalizados por un primer episodio de psicosis: un estudio caso-control. *Rev. Med. Chil.* 148, 1606–1613.

Conrad, K., 1979. Die beginnende Schizophrenie: Versuch einer Gestaltsanalyse des Wahns. Thieme.

Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T.P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., Rodriguez, V., Jongsma, H.E., Ferraro, L., La Cascia, C., 2019. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry* 6, 427–436.

Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A.R., Borgwardt, S., Kempton, M.J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., McGuire, P., 2012a. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 220–229.

Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A.R., Howes, O., Stieglitz, R.D., Vita, A., McGuire, P., Borgwardt, S., 2012b. Cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 562–571. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592

- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., An der Heiden, W., Munk-Jørgensen, P., Hambrecht, M., Riecher-Rössler, A., 1998. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 33, 380–386.
- Hakulinen, C., Webb, R.T., Pedersen, C.B., Agerbo, E., Mok, P.L.H., 2020. Association between parental income during childhood and risk of schizophrenia later in life. *JAMA psychiatry* 77, 17–24.
- Hjorthøj, C., Posselt, C.M., Nordentoft, M., 2021. Development over time of the population-attributable risk fraction for cannabis use disorder in schizophrenia in Denmark. *JAMA psychiatry*.
- Hodges, A., Byrne, M., Grant, E., Johnstone, E., 1999. People at risk of schizophrenia: sample characteristics of the first 100 cases in the Edinburgh High-Risk Study. *Br. J. Psychiatry* 174, 547–553.
- Howes, O.D., Montgomery, A.J., Asselin, M.C., Murray, R.M., Valli, I., Tabraham, P., Bramon-Bosch, E., Valmaggia, L., Johns, L., Broome, M., McGuire, P.K., Grasby, P.M., 2009. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 13–20. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.514
- Khandaker, G.M., Zimbron, J., Dalman, C., Lewis, G., Jones, P.B., 2012. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr. Res.* 139, 161–168.
- Koutsouleris, N., Dwyer, D.B., Degenhardt, F., Maj, C., Urquijo-Castro, M.F., Sanfelici, R., Popovic, D., Oeztuerk, O., Haas, S.S., Weiske, J., 2021. Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical high-risk syndromes and recent-onset depression. *JAMA psychiatry* 78, 195–209.
- Malla, A., Iyer, S., McGorry, P., Cannon, M., Coughlan, H., Singh, S., Jones, P., Joober, R., 2016. From early intervention in psychosis to youth mental health reform: a review of the evolution and transformation of mental health services for young people. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 51, 319–326.
- McGorry, P.D., Nelson, B., Markulev, C., Yuen, H.P., Schäfer, M.R., Mossaheb, N., Schlögelhofer, M., Smesny, S., Hickie, I.B., Berger, G.E., 2017. Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA psychiatry* 74, 19–27.
- Miller, T.J., McGlashan, T.H., Rosen, J.L., Cadenhead, K., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D.O., Pearson, G.D., Woods, S.W., 2003. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr. Bull.* 29, 703–715.
- Moore, T.H.M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R.E., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370, 319–328.
- Morrison, A.P., French, P., Stewart, S.L.K., Birchwood, M., Fowler, D., Gumley, A.I., Jones, P.B., Bentall, R.P., Lewis, S.W., Murray, G.K., Patterson, P., Brunet, K., Conroy, J., Parker, S., Reilly, T., Byrne, R., Davies, L.M., Dunn, G., 2012. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: Multisite randomised controlled trial. *BMJ* 344. doi:10.1136/bmj.e2233
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S.I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., Lönnqvist, J., 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 19–28. doi:10.1001/archpsyc.64.1.19
- Schneider, M., Debbané, M., Bassett, A.S., Chow, E.W.C., Fung, W.L.A., van den Bree, M.B.M., Owen, M., Murphy, K.C., Niarchou, M., Kates, W.R., Antshel, K.M., Fremont, W., McDonald-McGinn, D.M., Gur, R.E., Zackai, E.H., Vorstman, J., Duijff, S.N., Klaassen, P.W.J., Swillen, A., Gothelf, D., Green, T., Weizman, A., Van Amelsvoort, T., Evers, L., Boot, E., Shashi, V., Hooper, S.R., Bearden, C.E., Jalbrzikowski, M., Armando, M., Vicari, S., Murphy, D.G., Ousley, O., Campbell, L.E., Simon, T.J., Eliez, S., 2014. Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am. J. Psychiatry* 171, 627–639. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070864
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Berning, J., Maier, W., Klosterkötter, J., 2010. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr. Bull.* 36, 182–191.
- Tsuang, M.T., Van Os, J., Tandon, R., Barch, D.M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R.E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M.J., 2013. Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr. Res.* 150, 31–35.
- Yung, A.R., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., Patton, G.C., 1995. The PACE Clinic: development of a clinical service for young people at high risk of psychosis. *Australas. Psychiatry* 3, 345–349.
- Yung, A.R., Phillips, L.J., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., Francey, S., Harrigan, S., Patton, G.C., Jackson, H.J., 1998. Prediction of psychosis: a step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 172, 14–20.
- Yung, A.R., Yuen, H.P., Berger, G., Francey, S., Hung, T.-C., Nelson, B., Phillips, L., McGorry, P., 2007. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr. Bull.* 33, 673–681.
- Yung, A.R., Yung, A.R., Pan Yuen, H., McGorry, P.D., Phillips, L.J., Kelly, D., Dell’Olio, M., Francey, S.M., Cosgrave, E.M., Killackey, E., 2005. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 39, 964–971.

# Intervención Temprana en Psicosis, una perspectiva clínica

## Early Intervention in Psychosis, a clinical perspective

### Juan Undurraga

Departamento de Neurología y  
Psiquiatría. Facultad de Medicina,  
Clínica Alemana Universidad del  
Desarrollo. Santiago, Chile.

Programa de Intervención Temprana,  
Instituto Psiquiátrico Dr J. Horwitz  
Barak, Santiago, Chile.

[jundurraga@alemana.cl](mailto:jundurraga@alemana.cl)

### Pablo Gaspar

Departamento de Psiquiatría Norte,  
Facultad de Medicina, Universidad  
de Chile. Santiago, Chile.

Núcleo Milenio para mejorar la salud  
mental de adolescentes y jóvenes,  
Imhay.

### Ruben Nachar

Programa de Intervención Temprana,  
Instituto Psiquiátrico Dr J. Horwitz  
Barak, Santiago, Chile.

Facultad de Medicina,  
Universidad Finis Terrae

### Camila Díaz

Programa de Intervención Temprana,  
Instituto Psiquiátrico Dr J. Horwitz  
Barak, Santiago, Chile.

### Guillermo Rivera

Universidad Privada de Santa Cruz  
UPSA

### Cristiano Noto

Departamento de Psiquiatría,  
UNIFESP/EPM, São Paulo, SP,  
Brasil.

### Agradecimientos:

ANID-PIA-ACT 192064,  
ANID-FONDECYT 1180358, 1200601,  
Clínica Alemana de Santiago ID 863;  
Red Iberoamericana para el estudio  
de la psicosis precoz  
(CYTED-ANDES) P2017RT0026 (JU).

Los autores no declaran  
conflicto de intereses

**Resumen** Identificar a aquellas personas que tienen un mayor riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos severos e intervenir precozmente para evitar el desarrollo de éstos o mejorar su pronóstico en el largo plazo, ha sido el motor principal de los programas de intervención temprana. Hoy sabemos que existen estrategias de intervención sistematizadas que permiten disminuir la transición a psicosis en esta población. Asimismo, sabemos que las intervenciones clínicas en los primeros años desde el inicio de los síntomas, mejoran la respuesta al tratamiento y el pronóstico funcional en el largo plazo de nuestros pacientes. Sin embargo, estas intervenciones son complejas y requieren de grupos interdisciplinarios con un enfoque flexible, para dar respuestas apropiadas a cada etapa de la enfermedad, que incluyan a los pacientes, familiares y a la comunidad. Esta revisión narrativa tiene como objetivo revisar el conocimiento actual sobre la intervención temprana desde una perspectiva clínica y proponer un acercamiento contingente y progresivo en la población de alto riesgo y psicosis temprana.

**Palabras clave:** psicosis temprana, esquizofrenia, trastorno bipolar, intervención temprana

**Abstract** Identifying people at risk for developing severe psychiatric disorders and intervening early to prevent their development or improve their long-term prognosis has been the main driver of early intervention programs. Reducing transition to psychosis in this population is possible through systematic intervention strategies. Likewise, we know that clinical interventions in the first years from the onset of symptoms improve our patient's response to treatment and long-term functional prognosis. However, these interventions are complex and require interdisciplinary groups with a flexible approach to provide appropriate responses to each stage of the disease, including patients, their families, and the community. This narrative review aims to review current knowledge about early intervention from a clinical perspective and propose a contingent and progressive approach in the high-risk and early psychosis population.

**Keywords:** early psychosis, schizophrenia, bipolar disorder, early intervention

## Introducción

Identificar a las personas que tienen un mayor riesgo para desarrollar patologías psiquiátricas severas e intervenir precozmente para evitar el desarrollo de éstas o mejorar su pronóstico en el largo plazo, ha sido el motor principal de los programas de intervención temprana. La gran mayoría, se han centrado en la psicosis y algunos, más específicamente, en la esquizofrenia. En los últimos años, a la luz de las observaciones y los resultados obtenidos en estos programas, se ha ampliado el foco de intervención, incorporando una visión más abierta sobre estas etapas iniciales, considerando su naturaleza y sus diversas formas de presentación (1).

Dentro de las modificaciones más relevantes en el abordaje a estos pacientes, se ha adoptado una estrategia de clasificación por etapas, tomando los modelos de riesgo y progresión utilizados en salud cardiovascular y oncología. Este enfoque propone una etapificación dimensional, basada en riesgos genéticos o familiares en las primeras etapas, y progresando hacia fenotipos clínicos inespecíficos, etapas de alto riesgo, fenotipos completos o sindrómicos y enfermedades crónicas (2). A modo de ejemplo, un paciente con un primer episodio psicótico que requiera hospitalización, sería clasificado como etapa 2, y requeriría un tipo de intervención diferente a un paciente con síntomas subsindrómicos, o a otro paciente que lleve años de evolución de su enfermedad. La progresión entre etapas o transición no es inevitable, y la disminución del riesgo de progresión e incluso la remisión parece ser posible. La intervención precoz puede ser definida como “la intervención en el punto más temprano posible, incluso pre-sintomáticamente, seguida de una intervención proporcional o específica para cada etapa”(1).

El objetivo de esta revisión narrativa es revisar el estado actual de la intervención temprana desde una perspectiva clínica y proponer un acercamiento general a la población de alto riesgo y psicosis temprana.

## La esquizofrenia como una enfermedad progresiva

Uno de los aspectos más destacados de la visión de Kraepelin sobre la llamada “demencia praecox”, tiene que ver con la mirada longitudinal de la enfermedad, es decir su naturaleza deteriorante en el largo plazo. Esto influyó fuertemente en la manera de entender la psicosis, que estaba centrada principalmente en

los síntomas de presentación y no en su trayectoria. Varias décadas después, McGlashan y Wyatt introdujeron la idea de los períodos críticos de tratamiento como determinantes del pronóstico de los pacientes. Específicamente, mostraron que los pacientes que pasaban más tiempo con psicosis no tratada, presentaban una peor respuesta al tratamiento y un peor pronóstico en el largo plazo. Asimismo, si se trataban a tiempo, una proporción importante de pacientes respondían adecuadamente (3,4).

En 1998, Birchwood acuñó la hipótesis del “período crítico”. Según sus observaciones, los primeros años después de la PEP serían especialmente importantes en la evolución de la enfermedad, ya que durante este período las influencias biológicas, psicosociales y psicológicas están en desarrollo y muestran una gran plasticidad. Asimismo, en esta fase, las crisis ocurren con mayor frecuencia e intensidad, y se establecen la mayoría de los déficits encontrados en la esquizofrenia (5). Estos hallazgos clínicos han sido replicados consistentemente, y se ha incorporado también evidencia proveniente de estudios de otras áreas como las imágenes o la neuropsicología, que refuerzan la importancia de la intervención precoz (6).

Lamentablemente, la esquizofrenia es un fenotipo tardío, es decir, en general es diagnosticable mucho tiempo después de la aparición de los primeros síntomas (1). Esto implica que nuestra “intervención precoz” suele ser tardía, y pone en relevancia la importancia de tener una mirada más amplia desde el punto de vista de los síntomas de presentación para poder intervenir en forma precoz. Asimismo, pone en relieve la necesidad de tener servicios específicos de intervención temprana en la comunidad, que permitan disminuir el estigma y mejorar la accesibilidad para poder llegar antes y hacer intervenciones proporcionales a la etapa del paciente, con el fin de mejorar su pronóstico en el largo plazo (1,7,8).

El estudio de Melle y colaboradores sobre intervención temprana en psicosis (TIPS), mostró de forma consistente como los sistemas de detección temprana, con intervenciones informativas en la comunidad, reducen la duración de psicosis no tratada y, en consecuencia, el funcionamiento y síntomas de los pacientes al momento de consultar y en el largo plazo (9). Este y otros estudios similares, han aumentado el interés progresivamente para estudios e intervenciones en poblaciones de alto riesgo.

## Estudios en población de alto riesgo

Una manera de aproximarse a la intervención temprana, son los estudios en personas con alto riesgo genético, esto es, estudios en hijos o hermanos de pacientes con psicosis. La heredabilidad de las psicosis es alta, alrededor de un 13% si uno de los padres está afectado y 46% si son ambos (2,10).

Como manera complementaria de abordar este tema, asociado a la idea de detectar precozmente (y mejorar el pronóstico de estos pacientes), se desarrollaron y sistematizaron criterios operacionales de detección: los estados de riesgo mental (“at risk mental state” ARMS), los estados de ultra alto riesgo (“ultra high risk” UHR) o alto riesgo clínico (“clinical high risk” HRP) (11). Estos criterios están basados típicamente en la aparición de síntomas atenuados o subclínicos o la presencia de historia familiar y disminución significativa del funcionamiento (12). Han mostrado una capacidad de predicción alta, con aproximadamente 1/3 de pacientes haciendo transición a psicosis en el seguimiento a tres años, aunque estas cifras han disminuido en el último tiempo, probablemente asociado a una mayor presencia de centros de detección precoz y también mayor conciencia en la población general (13,14). Un metaanálisis de 128 estudios publicado recientemente, muestra que algunos factores asociados a menor riesgo de transición serían un mejor funcionamiento global (OR 0,59) y tener empleo (OR 0,55). Por otro lado, factores de mayor riesgo de transición serían la presencia de síntomas psicóticos atenuados (OR 2,56), síntomas negativos (OR 2,68), síntomas desorganizados o alteraciones cognitivas (OR 2,4), ser diestro (OR 1,6), tener más síntomas totales (OR 1,74), ser hombre (OR 1,18), exposición a estrés o trauma (OR 1,15) (14). También se ha observado que existen trayectorias diferentes para estos pacientes. En efecto, del total de pacientes identificados como de alto riesgo según estos criterios, aproximadamente 1/3 remiten y el tercio restante mantienen algunos síntomas subsindrómicos (12).

La mayoría de los estudios de transición de estados del alto riesgo clínico han sido hechos en población de riesgo de psicosis no afectiva, o del llamado “espectro de la esquizofrenia”. De acuerdo a un meta-análisis incluyendo 2182 pacientes de alto riesgo clínico para psicosis, del total que hicieron la transición, un 73% lo hizo hacia psicosis del espectro de la esquizofrenia y

sólo un 11% a psicosis del espectro afectivo (RR 5.43, 95% CI 3.35 - 8.83)(13). Como veremos en la siguiente sección, esto introduce sesgos y limitaciones en la clasificación de pacientes.

Para el trastorno bipolar, la mayor parte de la información disponible viene de estudios de alto riesgo familiar, que al igual que en la esquizofrenia, es el factor de riesgo más robusto para predecir el inicio de la enfermedad sindrómica (2,15). La mayoría de las cohortes muestran que uno o más episodios depresivos pueden ocurrir antes el primer episodio maníaco o hipomaniaco, que es condición necesaria para el diagnóstico de trastorno bipolar (según los sistemas de clasificación más aceptados actualmente). Ha habido intentos de definir diferentes criterios de pródromos para el trastorno bipolar y su valor predictivo, de manera similar a lo que ocurrió con los grupos de ultra alto riesgo de psicosis no afectiva (16–18). A modo de ejemplo, en los criterios BAR (“Bipolar at Risk” o bipolares en riesgo), se incluyen criterios generales como la edad, y síntomas subclínicos de manía, depresión con características ciclotímicas y depresión con riesgo genético y muestran una transición de aproximadamente 1/5 de los pacientes (16,19). En términos globales, los principales predictores clínicos de transición son síntomas subclínicos de depresión, alteraciones del sueño, ansiedad, labilidad emocional y síntomas maniformes subclínicos (2). En el caso de la depresión unipolar, hay menos estudios de progresión y estados de riesgo. Los principales predictores encontrados en estudios con población de alto riesgo, son historia familiar, síntomas depresivos subclínicos, ansiedad y estresores vitales (2).

## Intervención temprana en equipos clínicos: una mirada inicial amplia

A partir de las observaciones sobre la importancia de las etapas tempranas de los trastornos psicóticos, comenzaron a aparecer centros de intervención temprana en todo el mundo (para mayor información en relación a estos servicios, visite: <https://iepa.org.au/services>). La base de esta intervención es ofrecer cuidados intensivos, oportunos e interdisciplinarios desde las primeras etapas de enfermedad.

Hoy existe un debate relacionado a la estrategia de centrarse en intervenir precozmente en personas con diagnósticos o áreas específicas (intervención precoz

en esquizofrenia o trastorno bipolar, por ejemplo) o tener una visión más abierta e inclusiva en la detección e intervención. El argumento principal para lo primero es que hay tratamientos que son específicos, como es el caso de los estabilizadores del ánimo, por poner un ejemplo. Tener grupos clínicos más especializados permitiría dar tratamientos adecuados en forma más precoz. Otro argumento es que los diagnósticos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar son relativamente estables en el tiempo. Por otro lado, tener grupos de alta especialización sindrómica, no sólo aumenta el riesgo de excluir a pacientes en etapas iniciales con síntomas más inespecíficos, sino también podría hacernos perder tiempo valioso de tratamiento, dado que, a veces se requieren años para hacer diagnósticos en forma más o menos segura, como veremos en la siguiente sección. Este tiempo, potencialmente perdido, es crítico ya que influye en la respuesta al tratamiento y pronóstico funcional en el largo plazo (20).

Sabemos que las experiencias psicóticas son fenómenos relativamente frecuentes en la población general, llegando a aproximadamente un 6% (21). Estas experiencias están asociadas a un mayor riesgo de presentar trastornos psicóticos a lo largo de la vida, pero también se han asociado a un mayor riesgo de presentar un rango amplio de trastornos mentales como son la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés post-traumático, la fobia social, los trastornos del uso de sustancias, las alteraciones conductuales, etc. (22). Este hecho es consistente con la idea de la psicosis como un marcador inespecífico de patología mental severa. Asimismo, los estudios de transición a psicosis en población de alto riesgo, utilizando los criterios operacionales descritos, muestran que del total de pacientes que hacen transición a psicosis, sólo un 60% son clasificables como esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme (1). También, sabemos que del grupo que no hace la transición, muchos persisten con síntomas psicóticos o progresan a alteraciones del ánimo, ansiedad, trastornos de personalidad o abuso de sustancias (1). Es decir, muchos siguen una trayectoria heterotípica de sus síntomas, cambiando a otras categorías diagnósticas.

Por último, gracias a las cohortes de grupos de alto riesgo, sabemos que, en etapas iniciales de las enfermedades mentales, frecuentemente aparecen síntomas inespecíficos y cambiantes, incluyendo síntomas ansiosos, depresivos, alteraciones del sueño, experiencias

psicóticas o desregulación emocional, que producen una serie de fenotipos (o microfenotipos) indiferenciados. Estos van diferenciándose progresivamente y haciéndose más reconocibles en el tiempo (23).

La alta prevalencia de trastornos mentales en población joven, las limitaciones de nuestros sistemas de clasificación categoriales, las trayectorias heterotípicas, hace necesario desarrollar una mirada más amplia para abordar estos pacientes. Teniendo esto en cuenta, se han propuesto los llamados “estados de alto riesgo clínico” (Clinical High At Risk Mental State) CHARMS), como un síndrome más amplio de patología mental de alto riesgo que requiere una intervención, considerando el distress que produce y las conductas de solicitud de ayuda asociadas (1). Esto incluye estados subsindrómicos de síntomas psicóticos atenuados, alteraciones del ánimo, alteraciones de personalidad limítrofes, y también la historia familiar en primer grado de patología mental severa asociada a disminución significativa de la funcionalidad (1). Estudios iniciales muestran resultados promisorios, con una transición de esta población de aproximadamente un 30% a patología mental severa en un año (1). Mantener una actitud flexible, nos permite pesquisar e intervenir antes, centrándonos en las necesidades comunes de estos pacientes y adecuándonos a la etapa de enfermedad en la que están (24). También permitirá hacer intervenciones más específicas en la medida que éstas se requieran.

### **Intervención temprana: enfoque operacional**

Una preocupación importante de la psiquiatría tiene que ver con la validez y la fiabilidad de los diagnósticos. El desarrollo del DSM está relacionado con la creación de criterios validados empíricamente, asociados a los síntomas y signos de las distintas enfermedades mentales. Para el desarrollo de su última versión, el DSM-5 (25) se realizaron estudios de campo, en los que se evaluó el grado de acuerdo diagnóstico entre distintos especialistas entrenados, provenientes de centros académicos. El estadístico utilizado para evaluar el grado de acuerdo fue kappa, que a veces resulta difícil de entender para los clínicos. Cuando kappa es igual a 1 el grado de acuerdo es total y es 0 cuando el grado de acuerdo es explicado sólo por azar. A modo de ejemplo, una enfermedad que ocurre en 10% de los pacientes que acuden a un centro, y dos colegas

que evalúan al paciente están de acuerdo en su diagnóstico el 85% de las veces, tiene un kappa de 0,46 (26,27). Este ejemplo, ilustra el kappa de la esquizofrenia, y los números varían mucho según el tipo de trastorno, siendo 0,56 y 0,40 para el trastorno bipolar I y II respectivamente, 0,31 para el trastorno obsesivo compulsivo, 0,28 para la depresión, por nombrar algunos de los principales (26). Esto muestra que incluso cuando nos enfrentamos a pacientes con cuadros sindrómicos mejor definidos que los primeros episodios psicóticos, existe un porcentaje de desacuerdo entre clínicos expertos que es significativo.

En el 2011, Bromet y colaboradores publicaron los resultados de una cohorte de 470 pacientes que habían ingresado por un primer episodio psicótico y los siguieron durante 10 años. En términos globales, el 50,7% de los pacientes recibieron un cambio en su diagnóstico inicial en algún punto del estudio. Un 30% de los que fueron originalmente diagnosticados con depresión, y un 15% de los que fueron originalmente diagnosticados con trastorno bipolar fueron luego diagnosticados con esquizofrenia (28,29). Por otro lado, sólo un 11% y un 22% de quienes fueron originalmente diagnosticados como esquizofrenia y trastorno bipolar respectivamente, cambiaron su diagnóstico en el largo plazo. Como era esperable, el peor funcionamiento basal y la mayor cantidad de síntomas negativos y psicóticos predijeron el cambio a esquizofrenia y el mejor funcionamiento basal y la menor cantidad de síntomas predijeron el cambio hacia trastorno bipolar (28). Un metaanálisis incluyendo cuarenta y dos estudios, en los que se observó la estabilidad diagnóstica de catorce mil pacientes con primeros episodios, mostró buenos resultados para esquizofrenia (0,9, 95% CI 0,85-0,95) y trastornos del espectro afectivo (0,84, 95% CI 0,79-0,89), y más bajos para otros trastornos como el trastorno esquizoafectivo (0,72, 95% CI 0,61-0,73), el trastorno psicótico inducido por sustancias (0,66, 95% CI 0,51-0,81), trastorno delirante (0,59, 95% CI 0,47-0,71), trastorno psicótico breve (0,56, 95% CI 0,52-0,60), por nombrar algunos (30). Los resultados de "McLean on Track" son similares (31), con un 50,5% de cambios en el diagnóstico durante el seguimiento, siendo los más estables el trastorno bipolar tipo 1 (con 4,2% de cambios) y la esquizofrenia (con un 44,4% de cambios). Estos parecen ser los diagnósticos más estables en el tiempo, lo que concuerda con los resultados de los estudios de campo del DSM-5 (26). Sin embargo,

los resultados no son óptimos y nos alertan sobre la necesidad de mantener una perspectiva flexible en el momento de evaluar y hacer intervenciones sobre estos pacientes y sus familias.

## Conclusiones

Los estudios en población de alto riesgo para psicosis, nos han dado información relevante sobre la enfermedad mental en sus primeras etapas de desarrollo. Las intervenciones en etapas tempranas en población de alto riesgo, han mostrado de forma consistente la reducción de transición a psicosis en 1-2 años y también la mejoría de la funcionalidad en el largo plazo (32). Los síndromes de alto riesgo clínico, se asocian a estrés, dificultades funcionales y disminución de la calidad de vida. Esto fue una de las principales razones para incluirlo como una categoría en el DSM-5 (25). Asimismo, sabemos que, en etapas iniciales, la presentación muchas veces es inespecífica, cambiante y las trayectorias pueden ser heterotípicas. Mantener una visión flexible y más abierta en relación a los síntomas iniciales, nos permitirá pesquisar e intervenir de forma precoz, adaptándonos a la etapa de la enfermedad y reducir el malestar de nuestros pacientes y el tiempo de psicosis sin tratar, que es muy relevante en la respuesta y en el pronóstico a largo plazo (20,33).

Una vez que la enfermedad debuta sincrónicamente, los primeros años de tratamiento son un período crítico para intervenir, y las intervenciones que hagamos pueden cambiar el pronóstico y las trayectorias de enfermedad de nuestros pacientes (1). En la práctica, muchos programas de primeros episodios se centran en pacientes con probables diagnósticos de esquizofrenia. Sin embargo, muchos pacientes debutan sindrónicamente con cuadros clínicos inespecíficos, con distintos grados de síntomas psicóticos, afectivos o disminución de la funcionalidad. Los cambios en los diagnósticos en el tiempo son frecuentes y esto nos obliga a mantener una actitud abierta. Podemos utilizar diagnósticos operacionales (psicosis afectiva, psicosis no afectiva, por ejemplo) y adecuar nuestras intervenciones a la etapa en la que el paciente se encuentra. El tipo de intervenciones serán revisadas en otros artículos de esta misma edición especial, sin embargo, queremos recalcar la importancia del abordaje interdisciplinar, que incluye la perspectiva psicosocial, la farmacológica y muy especialmente, los abordajes psicoeducativos en los pacientes, familiares y su entorno.

Intervenir a tiempo requiere salir a la comunidad, realizar acciones orientadas a la educación, a la creación de mayor conciencia, a la disminución del estigma asociado a la salud mental, y facilitar el acceso a equipos clínicos. Asimismo, requiere intervenciones orientadas a disminuir otros determinantes de salud mental y factores de riesgo de psicosis como son el consumo de sustancias, en particular el cannabis, y la exposición a violencia y experiencias traumáticas en niños, niñas y adolece.

## Referencias bibliográficas

1. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry*. 2018;17(2):133–42.
2. Hartmann JA, Nelson B, Ratheesh A, Treen D, McGorry PD. At-risk studies and clinical antecedents of psychosis, bipolar disorder and depression: a scoping review in the context of clinical staging. *Psychol Med*. 2019 Jan;49(2):177–89.
3. McGlashan TH. A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1988;14(4):515–42.
4. Wyatt RJ. Neuroleptics and the Natural Course of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):325–51.
5. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;172(33):53–9.
6. Lieberman JA, Small SA, Girgis RR. Early Detection and Preventive Intervention in Schizophrenia: From Fantasy to Reality. *Am J Psychiatry*. 2019 Oct 1;176(10):794–810.
7. Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M, et al. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 2018 Jun 1;75(6):555–65.
8. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, Mueser KT, Penn DL, Rosenheck RA, et al. Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*. 2016 Apr 1;173(4):362–72.
9. Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannesen JO, Opjordsmoen S, et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Jun;65(6):634–40.
10. Faraone SV, Taylor L, Tsuang MT. The molecular genetics of schizophrenia: an emerging consensus. *Expert Rev Mol Med*. 2002 May 23;4(14):1–13.
11. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*. 1996;22(2):283–303.
12. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Nov 12;1:15067.
13. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The Psychosis High-Risk State: A Comprehensive State-of-the-Art Review. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan 1;70(1):107–20.
14. Oliver D, Reilly TJ, Baccaredda Boy O, Petros N, Davies C, Borgwardt S, et al. What Causes the Onset of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk? A Meta-analysis of Risk and Protective Factors. *Schizophr Bull*. 2020 Jan 4;46(1):110–20.
15. Undurraga J, Vieta E. Valoración del trastorno bipolar de inicio precoz. In: *Trastorno Bipolar de Inicio Precoz*. Barcelona, España: Editorial Panamericana; 2013.
16. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1–3):316–20.
17. Brietzke E, Mansur RB, Soczynska JK, Kapczynski F, Bressan RA, McIntyre RS. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations. *J Affect Disord*. 2012 Sep 1;140(1):82–91.
18. Correll CU, Olvet DM, Auther AM, Hauser M, Kishimoto T, Carrión RE, et al. The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale–Prospective (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar Disord*. 2014 May 1;n/a-n/a.
19. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM, Nelson B, Chanen AM, Betts J, et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar Disord*. 2014 May 5;
20. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep;62(9):975–83.
21. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, et al. Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jul;72(7):697–705.
22. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Andrade L, Benjet C, Bromet EJ, et al. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am J Psychiatry*. 2016 Oct 1;173(10):997–1006.
23. van Os J. The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry*. 2013 Jul;170(7):695–8.
24. McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2008 Oct;7(3):148–56.

25. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
26. Freedman R, Lewis DA, Michels R, Pine DS, Schultz SK, Tamminga CA, et al. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *Am J Psychiatry*. 2013 Jan 1;170(1):1–5.
27. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005 May;37(5):360–3.
28. Bromet EJ, Kotov R, Fochtmann LJ, Carlson GA, Tanenberg-Karant M, Ruggero C, et al. Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *Am J Psychiatry*. 2011 Nov;168(11):1186–94.
29. Coryell W. Diagnostic instability: how much is too much? *Am J Psychiatry*. 2011 Nov;168(11):1136–8.
30. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Heslin M, Stahl D, Brittenden Z, et al. Diagnostic Stability of ICD/DSM First Episode Psychosis Diagnoses: Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016 Nov;42(6):1395–406.
31. Shinn AK, Bolton KW, Karmacharya R, Lewandowski KE, Yuksel C, Baker JT, et al. McLean OnTrack: a transdiagnostic program for early intervention in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2017 Feb;11(1):83–90.
32. Van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res*. 2013 Sep;149(1–3):56–62.
33. González-Valderrama A, Castañeda CP, Mena C, Undurraga J, Mondaca P, Yañez M, et al. Duration of untreated psychosis and acute remission of negative symptoms in a South American first-episode psychosis cohort. *Early Interv Psychiatry*. 2015 Aug 9;
34. Czepielewski LS, Alliende LM, Castañeda CP, Castro M, Guinjoan SM, Massuda R, et al. Effects of socioeconomic status in cognition of people with schizophrenia: results from a Latin American collaboration network with 1175 subjects. *Psychol Med*. 2021 Jun 23;1–12.
35. Castañeda CP, Alliende LM, Iruretagoyena B, Nachar R, Mancilla F, Díaz C, et al. [Cannabis use among hospitalized young people experiencing a first episode of psychosis: a case control study]. *Rev Med Chil*. 2020 Nov;148(11):1606–13.
36. Crossley NA, Zugman A, Reyes-Madrigal F, Czepielewski LS, Castro MN, Diaz-Zuluaga AM, et al. Structural brain abnormalities in schizophrenia in adverse environments: examining the effect of poverty and violence in six Latin American cities. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2020 Aug 18;1–7.

### Mensajes principales.

La intervención temprana en población de alto riesgo es efectiva en disminuir la transición a psicosis y en mejorar la funcionalidad en el largo plazo de los pacientes.

La disminución del tiempo de psicosis no tratada, es decir, el tiempo en que los pacientes están sintomáticos sin recibir tratamiento, mejora la respuesta al tratamiento y su pronóstico en el largo plazo.

En etapas iniciales, las presentaciones clínicas pueden ser polimorfas y cambiantes, por lo que se requiere una actitud flexible e inclusive para pesquisar y hacer intervenciones más adecuadas.

Las intervenciones deben ser integrales, incluyendo a la familia y la comunidad y adecuadas para cada etapa de la enfermedad.

### Para profundizar en la lectura.

**Correll, C.U., Galling, B., Pawar, A., et al.** Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry* 75, 555–565. Es un metaanálisis que muestra que unidades especializadas, multicomponentes para intervención en pacientes con primeros episodios psicóticos producen mejores resultados clínicos que el tratamiento habitual.

**McGorry, P.D., Hartmann, J.A., Spooner, R., Nelson, B., 2018.** Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 17, 133–142. Se trata de una revisión narrativa sobre los estados mentales de alto riesgo y la discusión actual del tema, hecho por uno de los grupos pioneros y líderes mundiales en el tema.

**Melle, I., Larsen, T.K., Haahr, U., et al. 2008.** Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 65, 634–640. Este estudio muestra los efectos de disminuir el tiempo de psicosis no tratada en el funcionamiento y síntomas basales de pacientes con primeros episodios psicóticos y cómo se mantienen estos efectos en el seguimiento a dos años.

**Oliver, D., Reilly, T.J., Baccaredda Boy, O., et al., 2020.** What Causes the Onset of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk? A Meta-analysis of Risk and Protective Factors. *Schizophr Bull* 46, 110–120. Metaanálisis actual y exhaustivo de factores de riesgo y protección de transición a psicosis.

# Manejo farmacológico de la psicosis temprana

## Pharmacological management of early psychosis

### Juan David Palacio-Ortiz

Miembro del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

[tdahcartagena@gmail.com](mailto:tdahcartagena@gmail.com)

### Jorge Guillermo Soto

Miembro del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

### Claudia P. Quintero-Cadavid

Miembro del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

### Carlos Lopez-Jaramillo

Miembro del Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

#### Dirección de los Autores:

San Vicente de Paúl, Calle 64 N° 51 D - 154, Bloque 4. Medellín, Colombia.

*Este artículo fue escrito y aprobado por todos sus autores, y no ha sido publicado en otra revista o publicación científica.*

Los autores no declaran conflicto de intereses

**Resumen** El uso del tratamiento farmacológico se considera la base fundamental para el manejo de la psicosis temprana. Hasta la fecha los estudios aleatorizados controlados doble ciego no muestran una superioridad en la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) versus los antipsicóticos de primera generación (APG), pero sí en las diferencias en el perfil de efectos adversos. El aumento de peso y los cambios metabólicos y endocrinos se observan en los ASG, mientras que los síntomas extrapiramidales en los APG. La selección de la medicación para cada paciente es un ejercicio individual, y en varios casos la decisión del clínico puede estar orientada por el perfil de efectos adversos de los antipsicóticos más que por la eficacia. El uso de antipsicóticos inyectables de acción prolongada en comparación con los orales confiere una mejor adherencia, lo que puede aumentar la prevención de recaídas en la psicosis temprana. La clozapina sigue siendo el único medicamento aprobado para el manejo de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. Finalmente, se deben identificar algunas barreras para la recuperación de un episodio psicótico con el fin de asegurar un tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** psicosis temprana; esquizofrenia; antipsicóticos; tratamiento.

**Abstract** The use of pharmacological treatment is considered the fundamental basis for the management of early psychosis. To date, randomized double-blind controlled studies do not show a superiority in the efficacy of second-generation antipsychotics (SGA) versus first-generation antipsychotics (FGA), but they do show a difference in the adverse effect profile. Weight gain, metabolic and endocrine changes are seen in SGAs, while extrapyramidal symptoms are seen in FGAs. Choosing a specific medication for each patient is an individual exercise, and many times the clinician's decision may be guided by the adverse effect profile of antipsychotics rather than efficacy. The use of long-acting injectable antipsychotics compared to oral ones confers better adherence, which may increase the prevention of relapse in early psychosis. Clozapine remains the only drug approved for the management of patients with refractory schizophrenia. Finally, some barriers to recovery from a psychotic episode must be identified in order to ensure adequate treatment.

**Keywords:** early psychosis; schizophrenia; antipsychotics; treatment.

## Manejo farmacológico de la psicosis temprana

La psicosis temprana es un trastorno del neurodesarrollo que se asocia a deficiencias cognitivas, afectivas y del funcionamiento social. Su incidencia crece paulatinamente a lo largo de la adolescencia, (1) y algunos casos de psicosis temprana evolucionan a esquizofrenia. Se piensa que el 5% de los pacientes esquizofrénicos debutan con un primer episodio psicótico (PEP) antes de los 14 años, y hasta el 20% antes de los 18 años. (2) Algunos autores acuñan el término de esquizofrenia de inicio precoz (EOS: siglas del inglés: “Early Onset Schizophrenia”) a aquella que comienza antes de los 18 años. (1) La psicosis temprana cursa frecuentemente con otros trastornos psiquiátricos comórbidos asunto que debe considerarse para la evolución y el tratamiento (3).

El abordaje terapéutico de la psicosis temprana ha de ser multimodal e incluir tratamiento farmacológico, psicoeducación de la familia, intervenciones psicoterapéuticas, habilidades sociales y un contexto educativo/laboral adecuado, entre otras. Las intervenciones psicológicas integradas han resultado más eficaces que los tratamientos clásicos a la hora de retrasar el inicio de la psicosis en seguimientos de dos años. (3) En algunos casos de psicosis temprana, como parte del tratamiento es necesaria la hospitalización con el fin de realizar un estudio más completo, o cuando no es posible el manejo ambulatorio de las alteraciones de conducta y/o la agresividad. (3)

Sin lugar a dudas, el enfoque del tratamiento debe estar orientado al control de los síntomas, a la estabilidad funcional, y a la prevención de recaídas, todo con el fin de mejorar el pronóstico del paciente. La mayoría de las guías sobre el abordaje de psicosis temprana sugieren un tratamiento conjunto entre las intervenciones psicosociales y tratamiento farmacológico.

## Tratamiento psicosocial

Para las intervenciones psicológicas con adolescentes con psicosis temprana se debe tener en cuenta el nivel de desarrollo, madurez emocional y capacidad cognitiva. (4) Las terapias cognitivo- conductuales (incluyendo entrenamiento en habilidades sociales y resolución de problemas) están ampliamente aceptadas como intervenciones efectivas que mejoran la adherencia y la prevención de recaídas. La psicoeducación con la familia (incluyendo las estrategias para mejorar el funcionamiento familiar y de resolución de problemas, en especial para familias con alta expresividad emocional negativa) permite una mejor comprensión y manejo de la enfermedad. Finalmente, otras sugeridas como el asesoramiento a pacientes y familia, apoyo psicológico, terapias conductuales, rehabilitación y asistencia social y escolar/laboral. (3)(5) Las psicoterapias no están dirigidas al manejo de los síntomas psicóticos positivos, pero si tienen un papel importante para el manejo de comorbilidades como depresión, ansiedad y consumo de sustancias.

## Tratamiento farmacológico

El uso del tratamiento farmacológico se considera la base fundamental para el manejo de la psicosis temprana. Con este se pueden controlar los síntomas de la fase aguda, reducir el número de hospitalizaciones y recaídas, para mejorar el desempeño del individuo. Los antipsicóticos de primera generación (APG) o típicos son eficaces en el control de los síntomas psicóticos pero producen un bloqueo amplio sobre diversos receptores dopaminérgicos cerebrales, que explica por que producen síntomas extrapiramidales (SEP) como distonía, acatisia, disquinesia, rigidez y temblor. Debido a estos SEP y con la aparición de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) se ha dejado de estudiar los APG, y en algunos países se han dejado de utilizar.

### Mensajes principales.

Los antipsicóticos son fundamentales en el tratamiento de la psicosis temprana, estos son eficaces en la fase aguda, el mantenimiento y la prevención de recaída.

No hay una superioridad en la eficacia de los antipsicóticos atípicos versus los típicos, pero si en las diferencias en el perfil de EA.

Los pacientes con episodios múltiples en tratamiento farmacológico intermitente presentan tasas de recaída mayores que los que reciben un tratamiento continuo de mantenimiento.

Los ASG o atípicos producen bloqueos directos e indirectos de receptores dopaminérgicos, causando una menor presentación de los SEP. Además actúan sobre vías serotoninérgicas, y receptores de histamina y acetilcolina. Los ASG tienen un perfil de eventos adversos (EA) diferente, y pueden causar cambios metabólicos, alteraciones endocrinológicas, sedación. Algunos pueden causar discrasia sanguínea e incluso acatisia.

Los adolescentes son más sensibles a los efectos secundarios de los antipsicóticos y el tratamiento debe ser individualizado. Entre los principales efectos secundarios se encuentran los extrapiramidales, el síndrome neuroléptico maligno, hiperprolactinemia, prolongación de segmento QT en el electrocardiograma y el síndrome metabólico (6,7).

A continuación se presentan algunos secciones de estudios con el fin de dar herramientas al clínico para tomar decisiones en la selección del tratamiento farmacológico. Se presenta algunos estudios de comparación de APG y ASG, otros estudios relacionados con el perfil de EA, un aparte sobre estudios con antipsicóticos inyectables de acción prolongada, finalizando con dos secciones mantenimiento y discontinuación, y resistencia al tratamiento.

### Comparación entre antipsicóticos

Un estudio evaluó 498 sujetos (edades entre: 18 y 40 años) en 50 centros universitarios, con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo según DSM-IV, (8) para determinar las causas de discontinuación del tratamiento a los 12 meses. Se comparó el uso haloperidol (4 mg/día) con otros ASG (amisulpiride, olanzapina, quetiapina y ziprasidona). Se encontró un menor riesgo de discontinuación en aquellos que recibieron ASG, una mejor tolerancia con el uso de olanzapina y quetiapina. La mejoría sintomática por la PANSS fue de un 60%, y no hubo diferencias en la tasa de hospitalización. Finalmente, hubo diferencia en el perfil de EA, mayor parkinsonismo con haloperidol, aumento de peso con olanzapina, y mayor uso de anticolinérgicos con haloperidol y amisulpiride. (8)

Otro estudio llevado a cabo en 14 centros de EEUU y Europa (9), buscó comparar la eficacia terapéutica y desenlace de 2 tratamientos: olanzapina o haloperidol. El estudio se realizó en 263 sujetos (edades entre:

16 y 40 años) que presentaron un PEP antes de los 35 años, todos en el estadio temprano de la enfermedad (59% esquizofrenia, 31% con trastorno esquizofreniforme y 10% trastorno esquizoafectivo). De la muestra inicial sólo algunos completaron la fase aguda del tratamiento por 12 semanas (el 68% con olanzapina y el 54% con haloperidol). No hubo diferencias en la eficacia, pero si en cuanto a EA siendo esa la principal causa de discontinuación. Se presentaron más SEP con haloperidol, y mayor uso de otros tratamientos para mejorar los EA. Un 61% del grupo con olanzapina tuvo un aumento de peso (un 7% superior al peso base), comparado un 22,7% con haloperidol. (9)

El TEOSS (por sus siglas del inglés "Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorder Study") (10) aleatorizó 119 jóvenes (edades entre: 8 y 19 años) con esquizofrenia (66%) y trastorno esquizoafectivo (34%). Se usó una metodología ensayo aleatorizado controlado doble ciego de tratamiento agudo por 8 semanas con molindona (n=40), risperidona (n=41) u olanzapina (n=35). Del total, 56 sujetos presentaron una mejoría clínica. Las tasas de respuesta al tratamiento fueron similares para los tres antipsicóticos (53%, 49% y 43%, respectivamente). El perfil de EA presentó diferencias como mayor acatisia con molindona, y ganancia de peso con olanzapina. La aleatorización al grupo de olanzapina se suspendió más temprano por los efectos metabólicos secundarios. (11) No se encontraron diferencias significativas entre medicamentos en cuanto al tiempo de inicio en la respuesta clínica, pero si se concluyó que el no tener ninguna mejoría a las semanas 3, 4 ó 5 tenía un valor predictivo más alto para la ausencia de respuesta al final del ensayo (75%, 80% y 83% respectivamente). (10) Una fase posterior del TEOSS de continuación, demostró que la respuesta inicial se mantuvo por 44 semanas más. (12)

Hay algunos estudios en adultos con otros antipsicóticos ziprasidona y asenapina demostrando eficacia y seguridad en el tratamiento de episodio psicótico, mientras que en adolescentes no hay diferencias en la eficacia frente a placebo, sin embargo se encuentran más EA que en los estudios de adultos. Por otra parte, pocos estudios en adultos con iloperidona, brexpiprazol y cariprazina respaldando su uso en psicosis en adultos, pero no hay estudios en adolescentes. (13,14)

Finalmente, los estudios que sugieren superioridad de olanzapina, amisulpiride y risperidona sobre haloperidol tanto en un metaanálisis como en un análisis en red tienen una evidencia de calidad baja a moderada (15,16).

Teniendo en cuenta los estudios anteriormente mencionados se puede concluir que no hay una superioridad en la eficacia de los ASG versus los APG, pero sí en las diferencias en el perfil de EA.

### Perfil de EA

Hay diferentes estudios de tratamiento de psicosis temprana que demuestran diferencias en el perfil de EA de los antipsicóticos. Se debe tener presente que los EA son dependientes de las dosis. Por ejemplo, un estudio concluyó que el uso de haloperidol en baja dosis (2mg/día) es al menos tan efectiva que dosis mayores (8mg/día) para el tratamiento de psicosis del PEP y con mejor tolerabilidad. (17) Los SEP son más frecuentes en los APG (haloperidol, molidona) (8–12), mientras que el aumento de peso es más frecuente con los ASG (especialmente con Olanzapina). (8–12,18). Finalmente, considerar que el uso de dosis bajas de antipsicóticos disminuye el riesgo de disquinesia tardía.

Las guías NICE (por sus siglas del inglés: “National Institute for Health and Care Excellence”) sugieren varios aspectos importantes para el manejo del PEP. (19,20) Al igual que en otras guías se sugiere que la elección del antipsicótico deben realizarla el paciente y el profesional de forma conjunta, teniendo en cuenta los probables beneficios y posibles efectos secundarios como metabólicos, SEP, cardiovasculares, hormonales, entre otros. (incluido el aumento de peso y la diabetes) (19–21).

Antes de comenzar un tratamiento con ASG se debe registrar peso, circunferencia abdominal, pulso y presión arterial, glucosa en sangre en ayunas, hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico y niveles de prolactina, evaluación de trastornos del movimiento, actividad física y estado nutricional. La frecuencia de control de los datos anteriores se debe individualizar, pero inicialmente se recomienda hacerlo a las 12 semanas del inicio del tratamiento y continuar los controles cada 6 meses. Además, un electrocardiograma si el medicamento tiene reportes de efectos en la conducción eléctrica cardíaca o se ha identificado un riesgo cardiovascular específico, hay antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o es un paciente hospitalizado (19,20).

Las dosis efectivas diarias aproximadas para los antipsicóticos son las siguientes: risperidona 2-4 mg., haloperidol 2 a 5 mg, quetiapina 400 a 500 mg, amisulpiride 450 mg y olanzapina 10 mg. (8,15).

En las guías del Colegio Real de Psiquiatras se sugiere no prescribir más de una medicación antipsicótica a la vez(21). En caso de que sea necesario se debe registrar en la historia la lógica subyacente para tal decisión. Como excepción se puede tener un período breve de tiempo mientras se realiza un cambio de medicación, o cuando se da como coadyuvante la clozapina (21).

### Antipsicóticos inyectables de acción prolongada (AIAP)

Acerca de los AIAP un estudio de seguimiento a dos años no encontró diferencias en eficacia y tolerabilidad de la risperidona inyectable y la presentación oral. (22) Sin embargo, algunos de estos estudios que inicialmente sugerían una mayor eficacia y adherencia que los antipsicóticos orales, se basaban en estudios abiertos (23).

Propuestas posteriores como el estudio prevención de recaídas en la esquizofrenia (PRELAPSE, por sus siglas del inglés), encontró que el aripiprazol inyectable es superior al oral en la prevención de las recaídas. Algunos sugieren que los AIAP pueden mejorar la adherencia al tratamiento, y de todas formas es recomendable proponer el uso de los AIAP en aquellos pacientes que han tenido recaídas y repetidas hospitalizaciones (24). Se sugiere al clínico discutir con el paciente las ventajas y desventajas de prescribir AIAP, igualmente anotar en la historia clínica la justificación de este método de administración del antipsicótico (21).

### Mantenimiento y discontinuación

La fase aguda usualmente tiene una duración de 4-8 semanas. Después de este tiempo, y si el paciente está en un estado de remisión se considera la fase de mantenimiento. Cerca de un 20% de los pacientes con tratamiento farmacológico recaen durante el primer año versus un 60% de aquellos que no tienen el tratamiento. Por esta razón se recomienda después del PEP continuar el tratamiento farmacológico en la fase de mantenimiento por al menos un año. En aquellos casos de varios episodios psicóticos o en pacientes que habían alcanzado un buen nivel de desempeño laboral, se debe considerar un tratamiento indefinido.

Generalmente un número importante de pacientes con PEP deja de tomar el antipsicótico, lo que aumenta el riesgo de recaída y reduce las tasas de recuperación. (25) En pacientes con episodios múltiples se ha demostrado tasas de recaída más altas en aquellos que reciben tratamiento farmacológico intermitente en comparación con los que reciben un tratamiento continuo de mantenimiento. Sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo de las estrategias de tratamiento y las guías de manejo actuales están dirigidas principalmente a la prevención de recaídas (26). Un ensayo clínico aleatorizado titulado “Recuperación en el primer episodio de psicosis en remisión a los 7 años de seguimiento de una estrategia de reducción/suspensión temprana de las dosis o tratamiento de mantenimiento” (n=128), encontraron mayores tasas de recuperación en el grupo de reducción/suspensión comparado con el grupo de mantenimiento. Igualmente en el primer grupo se encontró una diferencia en recuperación (40.4% vs. 17.6%) y mejoría funcional (46.2% vs. 19.6%). Finalmente, no se encontró diferencia entre las dos estrategias para remisión de los síntomas a los 7 años (26).

Un estudio reciente llamado “estudio prevención de recaídas en la esquizofrenia” (PRELAPSE, por sus siglas del inglés), es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado en el que se incluyeron pacientes con esquizofrenia con menos de 5 años de uso de antipsicóticos (edades entre: 18 y 35 años). El objetivo principal fue determinar el tiempo hasta la primera hospitalización psiquiátrica usando aripiprazol inyectable de acción prolongada (n=234) en comparación con el tratamiento antipsicótico oral habitual (n=255) (24). El período máximo de seguimiento fue de 2 años, y encontraron que el primer grupo tuvo una reducción significativa del 44% en la incidencia de la primera hospitalización en comparación con el grupo de antipsicóticos orales (24).

Durante el seguimiento a largo plazo del paciente con EOS, el clínico debe considerar algunas barreras para la recuperación de un episodio psicótico. En general se han tenido unos peores resultados en los pacientes con negación de la enfermedad, síntomas como delirios, comorbilidad con depresión, abuso de sustancias (especialmente cannabis), y discapacidad cognitiva concomitante. También en los casos de estigma, actitud negativa de la familia y los amigos, un insight bajo, y las creencias falsas de que la medicación ya no

es necesaria. Finalmente, algunas barreras relacionadas con los EA como la disforia inducida por medicación, la acatisia, el sobrepeso, los altos costos de la medicación y la falta de una red de apoyo y de servicios especializados para psicosis (27).

## Resistencia al tratamiento

Un tercio de los pacientes con esquizofrenia presentan resistencia al tratamiento. La resistencia al tratamiento se puede definir como la falta de respuesta después de dos ensayos terapéuticos, con tiempo (4-6 semanas) y adherencia adecuados, y con las dosis aprobadas por agencias internacionales. Se debe tener en cuenta que los dos esquemas con antipsicóticos son diferentes a la clozapina. La resistencia confiere peor pronóstico, mayor impacto en el funcionamiento y más costos para el sistema de salud (28).

La clozapina es el único medicamento aprobado para el manejo de los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, mejorando el pronóstico pero con una respuesta clínica que sigue siendo variable (28). El uso de clozapina amerita un seguimiento estrecho de efectos secundarios como neutropenia, agranulocitosis, entre otros.

Una revisión sistemática con meta análisis en adultos con esquizofrenia acerca de las variables clínicas y demográficas asociadas a la respuesta con clozapina, encontró en la mayoría de los estudios que los pacientes de menor edad presentan mejor respuesta a clozapina, como también una menor duración de la estancia hospitalaria (28). Por otra parte, se encontró una pobre respuesta a la clozapina en los casos de inicio temprano, o con mayor duración de la enfermedad (28). Finalmente encontraron que el retraso en el inicio del medicamento estaba asociado a una peor respuesta. Otra variable asociada con una peor respuesta a clozapina fue la mayor duración de la enfermedad (28). Finalmente se debe tener en cuenta que en niños y adolescentes el riesgo de efectos hematológicos con la clozapina es mayor (29).

El estudio realizado para el tratamiento pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizofreniforme (edades entre 18 y 40 años) llamado “OPTiMiSE” (por sus siglas del inglés), utilizó amisulpiride en la primera fase abierta (4 semanas). En la segunda fase doble ciego (6 semanas) los pacientes sin remisión fueron asignados aleatoriamente para continuar con amisulpiride o cambiarlos a olanzapina. Los pacientes que no pre-

sentaron remisión de síntomas pasaron a la tercera fase de tratamiento con clozapina (2 semanas). El estudio concluyó que la mayoría de los pacientes en las primeras fases alcanzaron una remisión de síntomas con el amisulpiride, que no se mejoró el desenlace en aquellos que cambiaron a olanzapina, pero que sí hubo remisión al cambiar a la clozapina. Aunque puede ser controversial, los autores sugieren que en los pacientes con resistencia al tratamiento con un ensayo con un antipsicótico, se continúe con la clozapina, en lugar de esperar un segundo ensayo (30).

### Combinación de psicoterapia y antipsicóticos

Un estudio en adolescentes comparó el tratamiento del PEP con monoterapia con psicofármaco versus monoterapia con psicoterapia versus la combinación de los dos. Se encontró que para el manejo de los síntomas positivos, la combinación no es superior a la monoterapia con psicofármaco; sin embargo, se reco-

noce el papel de la psicoterapia sobre otros aspectos cruciales en el tratamiento (31).

A manera de conclusión se puede decir es fundamental el tratamiento farmacológico para la psicosis temprana. Los antipsicóticos son eficaces en la fase aguda, el mantenimiento y la prevención de recaída. Las comparaciones entre APG y ASG no hay mayores diferencias en eficacia, ni tampoco en adherencia, aunque si se reconoce que los ASG son más eficaces sobre los síntomas negativos. No obstante, existen otros parámetros a considerar como los costos del tratamiento que son menores en los APG, y se encuentran disponibles en Latinoamérica en las regiones rurales. Finalmente, la selección de la medicación para cada paciente es un ejercicio individual, y en varios casos la decisión del clínico puede estar orientada por el perfil de EA de los antipsicóticos más que por la eficacia. En la tabla 2 se encuentran algunas lecturas recomendadas sobre el tratamiento de la psicosis temprana

#### Lectura recomendada.

**Kahn R, Fleischhacker W, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet I, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008. 371(9618):1085–97.**

Este artículo señala que existe un menor riesgo de discontinuación en aquellos que recibieron ASG, una mejor tolerancia con el uso de olanzapina y que-tiapina, que con el haloperidol.

**Taylor J, Appel S, Eli M, Alexander-Bloch A, Maayan L, Gur R, et al. Time to Clinical Response in the Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021. 31(1):46–52.**

El TEOSS (por sus siglas del inglés "Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorder Study") es un ensayo aleatorizado controlado doble ciego de tratamiento agudo por 8 semanas con molindona, risperidona u olanzapina. Demuestra una tasa de respuesta similar entre los tres antipsicóticos.

**Kane JM, Schooler NR, Marcy P, Correll CU, Achtyes ED, Gibbons RD, et al. Effect of Long-Acting Injectable Antipsychotics vs Usual Care on Time to First Hospitalization in Early-Phase Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1217–24.**

El estudio PRELAPSE es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado sobre el tratamiento de esquizofrenia. Encontró que el uso del aripiprazol inyectable de acción prolongada reduce la incidencia la primera hospitalización en comparación con el antipsicótico oral habitual.

## Referencias bibliográficas

1. Gogtay N, Rapoport J. Childhood onset schizophrenia and other early-onset psychotic disorders. In: Martin A, Volkmar F, Bloch M, editors. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Lippincott Williams&Wilkins; 2017. p. 493–503.
2. Sikich L. Early Onset Psychotic Disorders. In: Sadock B, Sadock V, Ruiz P, editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 3699–706.
3. Sadock B, Sadock V. Sinopsis de Psiquiatría de Kaplan & Sadock. 11th ed. Sadock B, Sadock V, editors. Barcelona: Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Health; 2017. 1268–1280 p.
4. NICE guideline. Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People: Recognition and Management. [Internet]. (UK). NCC for MH, editor. Nice. Leicester (UK): The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists; 2013. 346 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299073/>
5. Arango C, Fraguas D, Castro-Fornieles J. Arango, C. Fraguas, D. Castro-Fornieles, J. Grupo de trabajo del CIBERSAM para la elaboración de una guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. 2014. Arango C, Fraguas D, Castro-Fornieles J, editors. Madrid: Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental; 2014. 87 p.
6. Maloney AE, Yakutis LJ, Frazier JA. Empirical Evidence for Psychopharmacologic Treatment in Early-Onset Psychosis and Schizophrenia. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2012. p. 21:885-909.
7. Tsai L, Champline D. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. In: Masson, editor. *Tratado de Psiquiatría de la infancia y la adolescencia*. Barcelona; 2006. p. 381–411.
8. Kahn R, Fleischhacker W, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet I, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2008 [cited 2021 Aug 12];371(9618):1085–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374841/>
9. Lieberman J, Tollefson G, Tohen M, Green A, Gur R, Kahn R, et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003 Aug [cited 2021 Aug 12];160(8):1396–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900300/>
10. Taylor J, Appel S, Eli M, Alexander-Bloch A, Maayan L, Gur R, et al. Time to Clinical Response in the Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Aug 12];31(1):46–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633541/>
11. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: Findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*. 2008;165(11):1420–31.
12. Findling R, Johnson J, McClellan J, Frazier J, Vitiello B, Hamer R, et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Aug 15];49(6):583–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494268/>
13. J.M. Psychosis in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Aug 15];57(5):308–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706159/>
14. Hua L, COMMITTEE ON ADOLESCENCE. Collaborative Care in the Identification and Management of Psychosis in Adolescents and Young Adults. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Aug 15];147(6):e2021051486. doi: 10.1542/peds.2021-051486. Epub 2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34031232/>
15. Howes O, Egerton A, Allan V, McGuire R, Stokes P, Kapur S. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2009 Aug 5 [cited 2021 Aug 15];15(22):2550–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689327/>
16. Zhang J, Gallego J, Robinson D, Malhotra A, Kane J, Correll C. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Aug 15];16(6):1205–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199972/>
17. P O, R E, H JT, N K. A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Aug 15];7(2):125–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15003147/>
18. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Oct 9 [cited 2021 Aug 15];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162935/>
19. NICE guideline. Psychosis and schizophrenia in adults : prevention and management. National Institute for Health Care Excellence. 2014. 1–39 p.

20. NICE guideline. 2019 exceptional surveillance of psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (NICE guideline CG178) [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 12]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869042/>
21. Royal College of Psychiatrists. Standar for early intervention in psychosis services - 1st edition. Early intervention in psychosis network royal college of psychiatrist. 1st ed. Chandra A, Patterson E, Hodge S, editors. London; 2018. 60p p.
22. S Z, E S. Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review. *Schizophr Res Treatment* [Internet]. 2012 [cited 2021 Aug 15];2012:1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966436/>
23. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry* [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Aug 15];7(3):247–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342964/>
24. Kane JM, Schooler NR, Marcy P, Correll CU, Achtyes ED, Gibbons RD, et al. Effect of Long-Acting Injectable Antipsychotics vs Usual Care on Time to First Hospitalization in Early-Phase Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1217–24.
25. Thompson A, Winsper C, Marwaha S, Haynes J, Alvarez-Jimenez M, Hetrick S, et al. Maintenance antipsychotic treatment versus discontinuation strategies following remission from first episode psychosis: systematic review. *BJPsych open* [Internet]. 2018 Jul [cited 2021 Aug 15];4(4):215–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29988997/>
26. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):913–20.
27. Abidi S. Psychosis in children and youth: Focus on early-onset schizophrenia. *Pediatr Rev*. 2013;34(7):296–306.
28. Griffiths K, Millgate E, Egerton A, MacCabe JH. Demographic and clinical variables associated with response to clozapina in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2021;51:376–86.
29. Midbari Y, Ebert T, Kosov I, Kotler M, Weizman A, Ram A. Hematological and cardiometabolic safety of clozapine in the treatment of very early onset schizophrenia: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2021 Aug 15];23(8):516–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24111981/>
30. Kahn R, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis S, Leboyer M, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *The lancet Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Aug 15];5(10):797–807. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115598/>
31. Morrison A, Pyle M, Maughan D, Johns L, Freeman D, Broome M, et al. Antipsychotic medication versus psychological intervention versus a combination of both in adolescents with first-episode psychosis (MAPS): a multicentre, three-arm, randomised controlled pilot and feasibility study. *The lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Aug 15];7(9):788–800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649925/>

# Panorámica del concepto de recuperación (recovery) y evidencia en América Latina

*Overview of the concept of personal recovery and evidence from Latin America*

## Norha Vera San Juan

*Research Fellow. Instituto de Salud Global, University College London.*

*Departamento de Investigación en Servicios de Salud y Estudios de Población, King's College London.*

**Norha.vera@kcl.ac.uk**

## Cristián Mena H.

*Programa de Intervención Temprana en Psicosis, Instituto Psiquiátrico Dr. José Horwitz. Santiago, Chile.*

*Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile*

## Mário César Rezende Andrade

*Departamento de Psicología, Universidad Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, Brasil.*

**Resumen** El movimiento de recuperación personal (recovery) aboga por un modelo de cuidado orientado a alcanzar objetivos definidos por el paciente-usuario. Está ligado a conceptos como calidad de vida, inclusión y empoderamiento. Contrasta con la idea clásica de recuperación clínica, guiada por objetivos clínicos. Cuatro dimensiones son reconocidas dentro de un modelo de recuperación: prosperidad, recuperación social, experiencia de recuperación clínica y recuperación individual. América Latina tiene experiencias innovadoras y exitosas de desarrollo de servicios de salud mental orientados a promover la recuperación personal, destacándose las experiencias de Brasil y Chile. Estudios cualitativos realizados muestran que las percepciones de recuperación de usuarios latinoamericanos presentan un mayor énfasis en alcanzar estabilidad económica, mantener buenas relaciones con familiares, y cursar educación superior. Por otra parte, la imposibilidad de alcanzar un bienestar económico, las barreras legales y el estigma afectan la posibilidad de recuperación en usuarios de la región. Para continuar desarrollando una cultura recovery en América Latina se reconocen varios desafíos: conocer la cultura local y prácticas populares que promueven el bienestar; reconocer e impulsar la contribución de los usuarios; reducir el énfasis en los objetivos clínicos en los planes de intervención, y facilitar el camino hacia la justicia social.

**Palabras clave:** Recuperación personal, recovery, Empoderamiento, usuarios, salud mental.

**Abstract** *The recovery movement advocates for a care model aimed at achieving goals defined by the patient/service user. It is connected to concepts like quality of life, inclusion, and empowerment. It contrasts with the classical idea of clinical recovery, guided by clinical goals. Four dimensions are recognized within a recovery model: prosperity, social recovery, clinical recovery experience and individual recovery. Latin America has innovative and successful experiences in the development of mental health services aimed at promoting personal recovery, highlighting the experiences of Brazil and Chile. Qualitative studies show that the recovery understandings of Latin American users present a greater emphasis on achieving economic stability, maintaining good relationships with family members, and pursuing higher educa-*

*Los autores no declaran conflicto de intereses*

tion. On the other hand, the impossibility of achieving economic stability, the legal barriers and the stigma experienced by users affect their possibility of recovery in the region. To continue developing a recovery culture in Latin America, several challenges are identified: getting to know the local culture and popular practices that promote well-being; recognize and boost the contribution of users; reduce the emphasis on clinical objectives in intervention planning, and facilitate the path to social justice in cases of human rights abuse.

**Keywords:** Personal recovery, recovery, empowerment, service users, mental health

### Mensajes clave

- El movimiento de recuperación aboga por un modelo de cuidado orientado a alcanzar objetivos definidos por el paciente-usuario de los servicios de salud mental. Estos objetivos incluyen metas de desarrollo personal, tanto como la eliminación de barreras legales o sociales que impiden el ejercicio pleno de los derechos.
- Alinear los servicios de salud mental con los ideales orientados a la recuperación implica el empoderamiento de los usuarios, construir canales de comunicación entre los profesionales de salud mental y los usuarios, y avanzar conjuntamente en el desarrollo de los servicios de salud mental.
- Latinoamérica cuenta con tradiciones teóricas y prácticas que generan condiciones favorables para desarrollar servicios de salud mental orientados a la recuperación.

### Origen y definición de la recuperación personal

El concepto de recuperación personal o “recovery” deriva de iniciativas del movimiento de usuarios-supervivientes de servicios de salud mental abogando por un modelo de cuidado orientado a alcanzar objetivos definidos por el paciente (1–3). Está influenciado por la psicología positiva y las ciencias comportamentales, y está ligado a conceptos tales como la calidad de vida, la inclusión y el empoderamiento (4–6). Esto contrasta con modelos de cuidado clásicos que se centran en la recuperación clínica, que es entendida como remisión de síntomas y adecuado funcionamiento psicosocial (7). El modelo clínico ha sido criticado por sus

limitaciones con relación a considerar la variabilidad entre individuos y contextos, y por sus tratamientos paliativos - no orientados a la recuperación (8). Estas prácticas, se considera, van en contra de la amplia evidencia que apoya la posibilidad de recuperación en personas con problemas severos de salud mental. Se ha visto que personas que han recibido diagnósticos psiquiátricos, incluyendo el de psicosis, pueden vivir una vida satisfactoria e independiente, tener relaciones sociales adecuadas, e incluso interrumpir tratamientos farmacológicos (9,10).

En un proceso similar al vivido en el área de las discapacidades físicas, donde se ha demostrado vivir una vida plena es posible más allá de la remisión de sínto-

mas, la amplia evidencia científica a favor de la recuperación en salud mental produjo este importante cambio de paradigma que ha sido central al desarrollo de las leyes y servicios a nivel global (11). Ha sido un cambio progresivo hacia una perspectiva más holística que tiene en cuenta los determinantes y objetivos sociales además de (o por encima de) los clínicos. Desde la perspectiva *recovery*, una intervención clínica es considerada adecuada cuando proporciona herramientas para que el usuario cumpla sus metas; hace énfasis en la idea de los profesionales como facilitadores de buena salud mental (no “creadores” de buena salud mental) y resalta el papel central de la red de apoyo informal y la comunidad en la recuperación (12,13).

Con el objetivo de definir las dimensiones que conforman la recuperación personal, Vera San Juan et al. (2021) realizaron una revisión sistemática de la evidencia sobre objetivos de recuperación desde la perspectiva de usuarios con problemas severos de salud mental y sus cuidadores. El modelo de recuperación SPICE (por su acrónimo en inglés) cuenta con cuatro dimensiones:

- **Recuperación social:** Extrínseca (ej. ser tratado como un igual) e intrínseca (ej. desarrollar habilidades sociales), ligada al concepto de estigma.
- **Prosperidad:** Recuperación legal y política, ligada al concepto de empoderamiento y el bienestar entendido como calidad de vida.
- **Recuperación individual:** Logro de objetivos personales incluyendo objetivos educativos, mantener una rutina, adecuada higiene personal, y cumplir con responsabilidades.
- **Experiencia de recuperación clínica:** Se desarrolla en torno a las funciones sociales y personales que cumple el diagnóstico, la medicación y el uso de terminología médica para describir experiencias personales.

Dos limitaciones importantes fueron identificadas durante la realización de esta revisión de la literatura existente sobre *recovery*: 1. la mayor parte de la literatura es proveniente de países de alto ingreso (94%), y/o de habla inglesa (82%), y 2. Los paradigmas de recuperación más citados en la literatura descuidan valores colectivistas que están marcadamente presentes en grupos culturales más gregarios (15–18). El modelo de recuperación SPICE resalta paradigmas de recuperación que consideran factores sociales y polí-

ticos, y añade el ejercicio de los derechos civiles a los posibles objetivos del plan de recuperación de individuos que padecen malestar mental severo (19–21). Esto es relevante para el contexto Latinoamericano donde la criminalidad o la pobreza son comunes en numerosas partes de la región (22–24) y las discusiones en torno a la interdicción han cobrado vigencia (25–28). Así pues, personas con problemas de salud mental en ocasiones deben soportar inestabilidad social y barreras legales que no les permiten desarrollar plenamente su recuperación personal y esto las ha llevado a abogar por la inclusión de estos factores entre los objetivos de recuperación en salud mental.

## Recuperación personal en América Latina

### a. Historia y Sistemas de Salud Mental

La forma en que la salud mental se conceptualiza varía entre culturas y por ende, la recuperación también (29,30). Se han identificado características distintivas del contexto y la cultura Latinoamericana que afectan a la experiencia de recuperación, incluyendo: desigualdad de género o machismo, marcada jerarquía social que afecta la relación paciente-profesional, criminalidad y conflictos políticos que vulneran la seguridad personal, y limitaciones de los sistemas de salud que aumentan las responsabilidades de los cuidadores informales (31–33).

La Declaración de Caracas (1990) señaló implícitamente la intención de hacer que los servicios de salud mental fueran orientados a la recuperación (34). Esta intención es apoyada en tres principios fundamentales de la Declaración: 1) el paso desde servicios asilares en los hospitales psiquiátricos clásicos a servicios de salud mental comunitarios; 2) la integración de los servicios de salud mental en el nivel primario de atención en salud, y; 3) la protección y defensa de los derechos humanos de las personas con enfermedades mentales (35). El combate a la discriminación y abuso, junto con la protección de derechos humanos y civiles son parte esencial de la Declaración dentro de un marco conceptual asociado a la Recuperación. Las experiencias de reforma psiquiátrica y de salud mental surgidas desde entonces dan cuenta de conjunto de procesos de cambio con experiencias innovadoras y exitosas en Brasil, Chile, Cuba, Panamá, Belice y, más recientemente, Perú (36,37). Se han realizado avances importantes en las políticas del sector con un 84% de los países de América Latina con programas de salud

mental implementados (35) y avances de la cobertura de atención en servicios comunitarios (38).

A pesar de los esfuerzos señalados, indicadores de la Organización de Estados Americanos (OEA) muestran que la implementación de los planes de salud mental ha sido bajo, con sólo 7 de 16 países con un cumplimiento de entre 10 a 25 % de sus respectivos planes (39). Otras mediciones de la misma OEA han revelado que la mayoría de la región está lejos de alcanzar los objetivos propuestos por la Declaración de Caracas y que los abusos en las instituciones psiquiátricas continúan siendo una realidad cotidiana en América Latina. Un duro ejemplo de esto ha sido el informe reciente del Instituto de Derechos Humanos de Chile en el que, a pesar de los avances en el modelo comunitario de dicho país, se vuelve a constatar la necesidad de protocolos y estrategias intersectoriales (salud, vivienda, poder legislativo) que permitan una mayor defensa de los derechos de las personas ingresadas en establecimientos de larga estadía psiquiátrica (40).

Con las luces y con las sombras señaladas, los procesos de reforma aún en curso y ajuste en América Latina generan una oportunidad única para que los ideales del movimiento recovery sean una realidad. Las experiencias de dos países son claves en este sentido, a saber, Brasil y Chile, quienes han liderado la investigación sobre recuperación personal y su integración en el modelo de servicios (41,42).

En Brasil, aunque no se ha adoptado el enfoque del Recovery, el cambio en la atención psiquiátrica en el país, que ha ocurrido en el contexto mayor de la precedente reforma del sistema público de salud en general, ha logrado grandes avances en materia de derechos de los usuarios y expansión de los servicios comunitarios. Brasil ha desarrollado un modelo de reforma psiquiátrica inspirado en el modelo italiano, con énfasis en prácticas de rehabilitación psicosocial orientadas a (1) la integración de servicios dentro de las comunidades locales, y (2) la reconstrucción de la ciudadanía y el empoderamiento (43,44). Esto ha dado lugar a un reconocimiento cada vez mayor de que una orientación explícita de la política hacia la recuperación podría impulsar los logros de la atención de salud mental en el país en las últimas décadas (43,45,46). Existe un número creciente de experiencias locales que promueven el empoderamiento, además de las intervenciones de apoyo entre pares (usuarios), a pesar de que no se definen explícitamente

como orientadas a la recuperación. Esto se ve favorecido por la estructura descentralizada del Sistema Único de Salud nacional, que también se fundamenta en muchos principios y prácticas en convergencia con una atención centrada en la persona, como la integralidad y la formulación colaborativa de proyectos terapéuticos individuales (46,47). En particular la reforma psiquiátrica en Brasil descansa en los Centros de Atención Psicosocial (CAPS, Centro de Atenção Psicosocial) y el programa de Vuelta a Casa, con su alto énfasis en la participación e inclusión de la sociedad civil. Abordajes socioclínicos generan mediante un proceso colectivo una interdisciplinariedad que incorpora el saber popular, dando espacio a la escucha y participación de los usuarios y sus familias (48). En el caso de Chile, la reforma psiquiátrica ha tenido a su base la articulación de tres planes nacionales de salud mental (1993, 2000 y 2017) que han seguido y reforzado los principios de un modelo comunitario. Mediante una implementación progresiva de servicios, se ha podido avanzar en el rol clave de la atención primaria en salud, la existencia de Centros Comunitarios de Salud Mental y el cierre de camas de internación prolongada (asilares). Aún existen, sin embargo, brechas en relación con la legislación (Chile aún no dispone de una ley de salud mental) y con la participación de usuarios y organizaciones comunitarias (49). Desde el punto de vista de la Recuperación, un gran avance se ha dado tanto en la última versión del plan nacional de Salud Mental (2017) como en los lineamientos técnicos de implementación del mismo (2018). Ambos documentos oficiales han incorporado la idea de recuperación personal dentro del marco conceptual sobre salud mental en general y como aspecto clave de una atención comunitaria en salud mental (50,51). Este reconocimiento, tanto desde la política pública de salud mental como desde su ejecución, genera una ventana de oportunidad para desarrollo, crecimiento e investigación de acciones de Recuperación en los distintos niveles de atención.

### **b) Definición de Recuperación Personal en América Latina**

Numerosos estudios en América Latina han explorado las experiencias de usuarios con problemas de salud mental y sus familiares/cuidadores (52–55). Sin embargo, esta literatura se centra principalmen-

te en experiencias de malestar y retos afrontados por cuidadores informales. Identificamos cuatro estudios enfocados en la recuperación realizados en Brasil y Chile (31,41,56,57). En su conjunto, las definiciones de recuperación en América Latina coinciden con el modelo de recuperación SPICE presentado en el primer apartado de este texto (Figura 1). Sin embargo, las percepciones de recuperación de usuarios latinoamericanos presentan un mayor énfasis en aspectos como alcanzar estabilidad económica, mantener buenas relaciones con familiares, y cursar educación superior. Fueron frecuentes entre los usuarios y cuidadores Latinoamericanos objetivos de recuperación tales como ser respetado por la comunidad, tener igualdad de oportunidades, acceder a un puesto de trabajo, y formar una familia. Adicionalmente, los usuarios latinoamericanos valoraron particularmente el logro de objetivos académicos, el acceso a educación psicosocial, y el acceso a un empleo que permita la independencia económica (31).

La imposibilidad de alcanzar un bienestar económico, las barreras legales y el estigma surgieron como aspectos centrales afectando la posibilidad de recuperación en la región (41). En el estudio realizado por Vera San Juan et al. (2021) entrevistando a 41 usuarios y cuidadores en Santiago de Chile y Sao Paulo, muchas familias se veían obligadas a declarar al usuario interdicto con el fin de asegurar un mínimo de ingresos a través de los beneficios estatales. Incluso en los casos en que los usuarios recibían apoyo de salud mental de última generación (orientado a la recuperación), las dificultades financieras llevaron a las familias a recurrir a la interdicción y, por lo tanto, imposibilitaron pasos necesarios para lograr objetivos básicos de recuperación tales como firmar documentos oficiales para obtener empleo formal, propiedad legal o contraer matrimonio civil (26).

Cárcamo Guzmán et al. (2019) destacaron entre sus resultados aspectos ligados a la dimensión de “Experiencia de recuperación clínica” del modelo SPICE, como la importancia del trato profesional que legitima al otro, en el que priman aspectos éticos y de competencia técnica profesional. Subrayaron cómo interacciones que menoscaban a los usuarios y restringen posibilidades de participación y derechos, obstaculizan la recuperación. En este sentido, Ricci et al. (2021) encontraron que los usuarios de servicios de salud mental en Campinas, Brazil describían los servicios como una ayuda

para mejorar síntomas clínicos, pero menos eficaces para ayudar a retornar a sus comunidades. La solidaridad de amigos y familiares fue nombrada como un activo clave para este ámbito de la recuperación.

Los defensores de la reforma en el campo de la salud mental en América Latina tienen una larga tradición de promover la “pleno estatus como ciudadano” (28,58,59). Este movimiento liderado principalmente por reconocidos usuarios/supervivientes latinoamericanos se ha centrado especialmente en la capacidad jurídica de los usuarios para tener responsabilidades y dar su consentimiento informado, también conocido como “dignidad del riesgo” (27,60). Sin embargo, el impacto de estas protestas ha sido modesto y en gran parte desconocido para el público (ej. 47).

## Conclusión / futuro

En consonancia con lo anteriormente expuesto, los últimos 30 años de desarrollo de los servicios de salud mental en América Latina han creado condiciones suficientes y necesarias para el surgimiento del movimiento de recuperación en la región en la última década. Se han planteado cuatro desafíos principales en el camino hacia el desarrollo de una cultura recovery en América Latina: conocer la cultura local y prácticas populares que promueven el bienestar; reconocer e impulsar la contribución de los usuarios; reducir el énfasis en los objetivos clínicos en los planes de intervención, y facilitar el camino hacia la justicia social (12). Numerosos estudios han encontrado que las condiciones sociales contribuyen al desarrollo y el curso a largo plazo de los problemas de salud mental (62–64). Identificar y analizar las desigualdades sociales y su relación con la salud mental es un paso fundamental hacia la elaboración de políticas y servicios que promuevan el bienestar y respalden un verdadero cambio de un enfoque clínico a uno bio-psico-social holístico de la salud mental (23,65,66).

Empoderar a los usuarios y avanzar con ellos hacia el desarrollo de los servicios de salud mental traerá a la luz dilemas, por ejemplo, en casos en que las recomendaciones clínicas son incompatibles con las preferencias del usuario del servicio (7). Por esta razón, existe la necesidad de un esfuerzo activo para construir canales de comunicación entre los profesionales de salud mental y los usuarios para emprender el proceso de alinear los servicios de salud mental con los ideales orientados a la recuperación (67,68).

Además, extender el uso de mediciones de resultados notificados por el paciente (PROMs en inglés), como la Escala de Evaluación de la Recuperación (Recovery Assessment Scale en inglés) (69,70), para evaluar y guiar la toma de decisiones clínicas y el desarrollo de servicios basados en la evidencia.

## Referencias bibliográficas

1. Anthony WA. Recovery from mental illness: The guiding vision of the mental health service system in the 1990s. *Psychosoc Rehabil J* (1993) 16:11–23. doi:10.1037/h0095655
2. Leamy M, Bird V, Le Boutillier C, Williams J, Slade M. Conceptual framework for personal recovery in mental health: systematic review and narrative synthesis. *Br J Psychiatry* (2011) 199:445–452. doi:10.1192/bjp.bp.110.083733
3. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. Toward a new definition of mental health. *World Psychiatry* (2015) 14:231–3. doi:10.1002/wps.20231
4. Farkas M. The vision of recovery today: what it is and what it means for services. *World Psychiatry* (2007) 6:68–74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235855> [Accessed April 11, 2019]
5. Piat M, Sabetti J, Fleury M-J, Boyer R, Lesage A. “Who Believes Most in Me and in My Recovery”: The Importance of Families for Persons With Serious Mental Illness Living in Structured Community Housing. *J Soc Work Disabil Rehabil* (2011) 10:49–65. doi:10.1080/1536710X.2011.546310
6. Roe D, Mashlach-Eizenberg M, Lysaker PH. The relation between objective and subjective domains of recovery among persons with schizophrenia-related disorders. *Schizophr Res* (2011) 131:133–138. doi:10.1016/j.schres.2011.05.023
7. Slade M. Personal recovery and mental illness : a guide for mental health professionals. Cambridge: Cambridge University Press (2009).
8. Crawford MJ, Robotham D, Thana L, Patterson S, Weaver T, Barber R, Wykes T, Rose D. Selecting outcome measures in mental health: The views of service users. *J Ment Heal* (2011) 20:336–346. doi:10.3109/09638237.2011.577114
9. Harding C. “Changes in schizophrenia across time: Paradoxes, patterns, and predictors.” in *Schizophrenia into later life: Treatment, research, and policy*, ed. C. I. Cohen (American Psychiatric Publishing, Inc.), pp.19-41. Available at: <https://psycnet.apa.org/record/2003-00335-002> [Accessed August 12, 2021]
10. Hopper K. Recovery from schizophrenia : an international perspective : a report from the WHO collaborative project, the International Study of Schizophrenia. Oxford University Press (2007). Available at: [https://books.google.co.uk/books?id=NyJnDAAAQBAJ&dq=sartorius+1996+recovery+mental+health&lr=&source=gbs\\_navlinks\\_s](https://books.google.co.uk/books?id=NyJnDAAAQBAJ&dq=sartorius+1996+recovery+mental+health&lr=&source=gbs_navlinks_s) [Accessed August 12, 2021]
11. Bird V, Leamy M, Tew J, Le Boutillier C, Williams J, Slade M. Fit for purpose? Validation of a conceptual framework for personal recovery with current mental health consumers. *Aust New Zeal J Psychiatry* (2014) 48:644–653. doi:10.1177/0004867413520046
12. Vera San Juan N. Challenges on the road to personal recovery in Latin America. *Vertex* (2017) 28:434–438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29522605> [Accessed December 11, 2019]
13. Yuen WW, Tse S, Murray G, Davidson L. ‘From my point of view, my wife has recovered’: A qualitative investigation of caregivers’ perceptions of recovery and peer support services for people with bipolar disorder in a Chinese community. *Int J Soc Psychiatry* (2019) 65:305–312. doi:10.1177/0020764019842287
14. Vera San Juan N, Gronholm PC, Heslin M, Lawrence V, Bain M, Okuma A, Evans-Lacko S. Recovery from severe mental health problems: A systematic review of service user and informal caregiver perspectives. *Front Psychiatry* (2021) In press: doi:10.1101/2021.05.13.21257172
15. Tanaka-Matsumi J, Marsella AJ. Cross-Cultural Variations in the Phenomenological Experience of Depression. *J Cross Cult Psychol* (1976) 7:379–396. doi:10.1177/002202217674001
16. Chiba R, Miyamoto Y, Kawakami N. Reliability and validity of the Japanese version of the Recovery Assessment Scale (RAS) for people with chronic mental illness: Scale development. *Int J Nurs Stud* (2010) 47:314–322. doi:10.1016/j.ijnurstu.2009.07.006
17. Rose D. The mainstreaming of recovery. *J Ment Heal* (2014) 23:217–218. doi:10.3109/09638237.2014.928406
18. Slade M, Amering M, Farkas M, Hamilton B, O’Hagan M, Panther G, Perkins R, Shepherd G, Tse S, Whitley R. Uses and abuses of recovery: implementing recovery-oriented practices in mental health systems. *World Psychiatry* (2014) 13:12–20. doi:10.1002/wps.20084
19. Hopper K. Rethinking social recovery in schizophrenia: What a capabilities approach might offer. *Soc Sci Med* (2007) 65:868–879. doi:10.1016/J.SOCSCIMED.2007.04.012
20. Pelletier J-F, Corbière M, Lecomte T, Briand C, Corrigan P, Davidson L, Rowe M. Citizenship and recovery: two intertwined concepts for civic-recovery. *BMC Psychiatry* (2015) 15:37. doi:10.1186/s12888-015-0420-2
21. Rauchfuss K, Schmolze B. Justice heals: the impact of impunity and the fight against it on the recovery of severe human rights violations’ survivors. *Torture* (2008) 18:38–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289881> [Accessed February 13, 2019]
22. Ortiz-Hernández L, López-Moreno S, Borges G. Desigualdad socioeconómica y salud mental: revisión de la literatura latinoamericana. *Cad Saude Publica* (2007) 23:1255–1272. doi:10.1590/S0102-311X2007000600002

23. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). *La Matriz de la Desigualdad*. (2016).
24. Câmara MC, Ornellas Pereira MA. Percepções de transtorno mental de usuários da Estratégia Saúde da Família. *Rev Gaúcha Enferm* (2011)730737. Available at: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/140699> [Accessed June 20, 2019]
25. Barison MS, Oliveira JMS de, Santos MF dos. Direito e cidadania: os impactos da interdição no cotidiano de vida dos portadores de transtornos mentais. *Cad UNIFOA* (2019) 2:18. doi:10.47385/CADUNIFOA.V211(ESP).2864
26. Pereira RA. *Interdição Civil: Suas Faces Na Saúde Mental E A Atuação Do Serviço Social Na Garantia De Direitos*. (2014). Available at: [http://cac-php.unioeste.br/eventos/Anais/servico-social/anais/TC\\_INTERD\\_CIVIL\\_FACES\\_SAUDE\\_MENT\\_E\\_ATUACAO\\_SERV\\_SOCIAL\\_GARAN\\_DIREITOS.pdf](http://cac-php.unioeste.br/eventos/Anais/servico-social/anais/TC_INTERD_CIVIL_FACES_SAUDE_MENT_E_ATUACAO_SERV_SOCIAL_GARAN_DIREITOS.pdf) [Accessed February 11, 2019]
27. Basz E. *Dignidad del Riesgo, la autonomía del usuario. Panorámicas Salud Ment Eudeba, Buenos Aires* (2011)
28. Basz E. “Dignidad del riesgo, de ‘enfermo mental’ a ciudadano”. Available at: <http://www.barcelonaradical.net/info/2212/dignidad-del-riesgo-de-enfermo-mental-a-ciudadano-eduardo-basz> [Accessed February 11, 2019]
29. Kleinman A. *The illness narratives: Suffering, healing, and the human condition*. New York: Basic Books (1988). Available at: <https://psycnet.apa.org/record/1988-97187-000> [Accessed June 20, 2019]
30. Adeponle A, Whitley R, Kirmayer LJ. “Cultural contexts and constructions of recovery,” in *Recovery of People with Mental Illness: Philosophical and Related Perspectives*, ed. A. Rudnick (Oxford: Oxford University Press). doi:10.1093/med/9780199691319.001.0001
31. Vera San Juan N, Evans-Lacko S, Heslin M, Silva TR, Orsi J, Huenchulaf C, Rezende Andrade M, Lawrence V. A qualitative enquiry about the meaning of recovery for Latin American service users and carers. *Prep* (2021)
32. Abdullah T, Brown TL. Mental illness stigma and ethnocultural beliefs, values, and norms: An integrative review. *Clin Psychol Rev* (2011) 31:934–948. doi:10.1016/J.CPR.2011.05.003
33. Arboleda-Flórez J. *Mental Health in Latin America: Conflict and crisis*. Article (2001) Available at: <https://psiquiatria.com/etica/mental-health-in-latin-america-conflict-and-crisis/#> [Accessed February 14, 2019]
34. Levav I, Restrepo H, De Macedo CG. The restructuring of psychiatric care in Latin America: A new policy for mental health services. *J Public Health Policy* (1994) 15:71–85. doi:10.2307/3342608
35. Caldas de Almeida JM, Horvitz-Lennon M. *Mental Health Care Reforms in Latin America: An Overview of Mental Health Care Reforms in Latin America and the Caribbean*. *Psychiatr Serv* (2010) 61:218–221. doi:10.1176/ps.2010.61.3.218
36. Castillo-Martell H, Cutipé-Cárdenas Y. Implementación, resultados iniciales y sostenibilidad de la reforma de servicios de salud mental en el Perú, 2013–2018. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* (2019) 36:326. doi:10.17843/rpmesp.2019.362.4624
37. Rodríguez J. Los Servicios de Salud Mental en América Latina y el Caribe: La evolución Hacia un Modelo Comunitario. *Rev Psiquiatr Uruguay* (2011) 75:86–96. Available at: [http://www.spu.org.uy/revista/dic2011/03\\_rodriguez.pdf](http://www.spu.org.uy/revista/dic2011/03_rodriguez.pdf) [Accessed November 2, 2019]
38. Caldas de Almeida JM. Mental health services development in Latin America and the Caribbean: achievements, barriers and facilitating factors. *Int Health* (2013) 5:15–18. doi:10.1093/inthealth/ihs013
39. Organization of American States. *Annual Report of the Inter-American Commission on Human Rights 2005*. (2006). Available at: <http://www.cidh.org> [Accessed December 10, 2019]
40. Instituto Nacional de Derechos Humanos. *Informe anual. Situación de los Derechos Humanos en Chile*. Santiago (2017). Available at: [https://www.indh.cl/bb/wp-content/uploads/2017/12/01\\_Informe-Anual-2017.pdf](https://www.indh.cl/bb/wp-content/uploads/2017/12/01_Informe-Anual-2017.pdf) [Accessed August 20, 2021]
41. Agrest M, Nishioka SA, Le PD, Dishy G, Dahl CM, Vera San Juan N, Mascayano F, Kankan T, Dev S, Abadi D, et al. Utility of a multidimensional recovery framework in understanding lived experiences of Chilean and Brazilian mental health service users. *Rev Iberoam Psicol* (2021) 14:107–117. doi:10.33881/2027-1786.RIP.14212
42. Dev S, Kankan T, Blasco D, Le PD, Agrest M, Dishy G, Mascayano F, Schilling S, Jorquera MJ, Dahl C, et al. Implementation of a pilot community-based psychosocial intervention for patients with psychoses in Chile and Brazil: a comparative analysis of users’ perspectives. *Glob Ment Heal* (2021) 8:e15. doi:10.1017/gmh.2021.10
43. Onocko Campos RT, Costa M, Pereira MB, Ricci EC, da Silva Tavares Enes G, Janeth L, Chavez E, Reis G, Davidson L. Recovery, citizenship, and psychosocial rehabilitation: A dialog between Brazilian and American mental health care approaches. *Am J Psychiatr Rehabil* (2017) 20:311–326. doi:10.1080/15487768.2017.1338071
44. Saraceno B. Psychosocial rehabilitation as a public health strategy. *Psychiatr Rehabil J* (1997) 20:10–15. Available at: <https://psycnet.apa.org/record/1997-05758-002> [Accessed August 20, 2021]
45. Onocko-Campos RT. Mental health in Brazil: strides, setbacks, and challenges. *Cad Saude Publica* (2019) 35: doi:10.1590/0102-311X00156119
46. Sampaio ML, Bispo Júnior JP. Towards comprehensive mental health care: experiences and challenges of psychosocial care in Brazil. *BMC Public Health* (2021) 21:1352. doi:10.1186/s12889-021-11397-1
47. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, Rocha R, Macinko J, Hone T, Tasca R, et al. Brazil’s unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet* (London, England) (2019) 394:345–356. doi:10.1016/S0140-6736(19)31243-7

48. Desviat M. Evolución histórica de la atención a la salud mental : hitos esenciales en la construcción del discurso de la salud mental comunitaria. *Educ Soc Rev Interv Socioeducativa* (2020)17–43. Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7544376> [Accessed August 20, 2021]
49. Minoletti A, Sepúlveda R, Gómez M, Toro O, Irrazabal M, Díaz R, Hernández V, Chacón S. Analysis of Governance in the Implementation of the Chilean Community Mental Health Model. *Pan Am J public Heal* (2018) 42:e131. doi:10.26633/RPSP.2018.131
50. Ministerio de Salud. Plan nacional de salud mental 2017-2025. Santiago (2017). Available at: <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/handle/2015/889> [Accessed August 21, 2021]
51. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Modelo de Gestión. Red Temática de Salud Mental en la Red General de Salud. Santiago (2018). Available at: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2018.05.02\\_Modelo-de-Gestión-de-la-Red-Temática-de-Salud-Mental\\_digital.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/2018.05.02_Modelo-de-Gestión-de-la-Red-Temática-de-Salud-Mental_digital.pdf) [Accessed August 20, 2021]
52. de Almeida Colvero L, Costardi Ide CA, Alves Rolim M. Família e doença mental: a difícil convivência com a diferença. *Rev da Esc Enferm da USP* (2004) 38:197–205. doi:10.1590/S0080-62342004000200011
53. Nakamura E, Santos JQ dos. Depressão infantil: abordagem antropológica. *Rev Saude Publica* (2007) 41:53–60. doi:10.1590/S0034-89102006005000011
54. Reinaldo AM dos S, Saeki T. Ouvindo outras vozes: relato de familiares sobre o convívio com o paciente psiquiátrico. *Rev da Esc Enferm da USP* (2004) 38:396–405. doi:10.1590/S0080-62342004000400005
55. Muñoz González LA, Price Romero YM, Reyes López M, Ramírez M, Costa Stefanelli M. Vivencia de los cuidadores familiares de adultos mayores que sufren depresión. *Rev Assoc Med Bras* (2010) 44:32–39. doi:10.1590/S0080-62342010000100005
56. Cárcamo Guzmán K, Cofré Lira I, Flores Oyarzo G, Lagos Arriagada D, Oñate Vidal N, Grandón Fernández P. Mental health care for persons with a severe psychiatric diagnosis and their recovery. *Psicoperspectivas Individuo y Soc* (2019) 18: doi:10.5027/psicoperspectivas-vol18-issue2-fulltext-1582
57. Ricci R, Cristina É, Leal L, Maria E, Davidson L, Costa M. Narratives about the Experience of Mental Illness: the recovery Process in Brazil. *Psychiatr Q* (2021) 92:573–585. doi:10.1007/s11126-020-09824-4
58. Yang LH, Chen F pei, Sia KJ, Lam J, Lam K, Ngo H, Lee S, Kleinman A, Good B. “What matters most:” A cultural mechanism moderating structural vulnerability and moral experience of mental illness stigma. *Soc Sci Med* (2014) 103:84–93. doi:10.1016/j.socs-cimed.2013.09.009
59. Martín-Baró I. Writings for a liberation psychology. , eds. A. Aron, S. Corne Harvard University Press (1996). Available at: <http://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674962477> [Accessed February 14, 2019]
60. Basz E. “La dignidad del riesgo como antídoto al estigma.” Available at: <http://www.barcelonaradical.net/info/2213/la-dignidad-del-riesgo-como-antidoto-al-estigma-eduardo-basz> [Accessed February 11, 2019]
61. Ardila-Gómez S, Agrest M, Fernández MA, Rosales M, López L, Rodolfo A, Díaz V, Vivas SJ, Ares Lavalle G, Basz E, et al. The mental health users’ movement in Argentina from the perspective of Latin American Collective Health. *Glob Public Health* (2018) doi:10.1080/17441692.2018.1514063
62. Heslin M, Lomas B, Lappin JM, Donoghue K, Reininghaus U, Onyejiaka A, Croudace T, Jones PB, Murray RM, Fearon P, et al. Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis. *Psychol Med* (2015) 45:2757–2769. doi:10.1017/S0033291715000720
63. Lorenc T, Clayton S, Neary D, Whitehead M, Petticrew M, Thomson H, Cummins S, Sowden A, Renton A. Review Essay Crime, fear of crime, environment, and mental health and wellbeing: Mapping review of theories and causal pathways. *Health Place* (2012) 18:757–765. doi:10.1016/j.healthplace.2012.04.001
64. Oher FJ, Demjaha A, Jackson D, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Boydell J, Doody GA, Murray RM, Bentall RP, et al. The effect of the environment on symptom dimensions in the first episode of psychosis: a multilevel study. *Psychol Med* (2014) 44:2419–2430. doi:10.1017/S0033291713003188
65. Macías FJS. Cómo encontrar un lugar en el mundo: explorando experiencias de recuperación de personas con trastornos mentales graves. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* (2011) 18:121–139. doi:10.1590/S0104-59702011000100008
66. McPherson KE, Kerr S, McGee E, Morgan A, Cheater FM, McLean J, Egan J. The association between social capital and mental health and behavioural problems in children and adolescents: an integrative systematic review. *BMC Psychol* (2014) 2:7. doi:10.1186/2050-7283-2-7
67. Lal S, Ungar M, Malla A, Frankish J, Suto M. Meanings of well-being from the perspectives of youth recently diagnosed with psychosis. *J Ment Heal* (2014) 23:25–30. doi:10.3109/09638237.2013.841866
68. Cheetham J, Holttum S, Springham N, Butt K. ‘I can see it and I can feel it, but I can’t put my finger on it’: A Foucauldian discourse analysis of experiences of relating on psychiatric inpatient units. *Psychol Psychother Theory, Res Pract* (2018) 91:317–331. doi:10.1111/papt.12162
69. Zalazar V, Castro Valdez J, Mascayano F, Vera N, Scorza P, Agrest M. Feasibility and Psychometric Properties of the Recovery Assessment Scale (RAS) in People with Mental Illness for Its Use in Argentina. *J Psychosoc Rehabil Ment Heal* (2017) 4:179–188. doi:10.1007/s40737-017-0098-5
70. Silva TR, Berberian AA, Gadelha A, Villares CC, Martini LC, Bressan RA, Silva TR, Berberian AA, Gadelha A, Villares CC, et al. Validação da Recovery Assessment Scale (RAS) no Brasil para avaliar a capacidade de superação das pessoas com esquizofrenia. *J Bras Psiquiatr* (2017) 66:1–8. doi:10.1590/0047-2085000000144

# Servicios de Intervención Temprana en Psicosis: características y desafíos para Latinoamérica

## Early Intervention in Psychosis Services: characteristics and challenges in their implementation in Latin America

### Alfonso Gonzalez-Valderrama

Psiquiatra.

*Jefe Seguimiento Comunitario del Programa de Intervención Temprana en Psicosis, Instituto Psiquiátrico "Dr. José Horwitz B."; Profesor Asistente, Facultad de Medicina Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.*

[agonzalez@uft.cl](mailto:agonzalez@uft.cl)

### David Aceituno

*Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

### Jairo M. González Díaz

*Barcelona Clínic Schizophrenia Unit, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España  
Centro Rosarista de Salud Mental (CERSAME), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.*

*Clínica Nuestra Señora de la Paz, Bogotá, Colombia.*

[jairom.gonzalez@urosario.edu.co](mailto:jairom.gonzalez@urosario.edu.co)

### Rodrigo Córdoba Rojas

*Profesor Asistente, Centro Rosarista de Salud Mental - CeRSaMe, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - EMCS, Universidad del Rosario.*

*Director, Centro de Investigaciones del Sistema Nervioso - Grupo CISNE. Bogotá, Colombia.*

**Resumen** Estudios en Brasil y Chile han demostrado que alrededor de 19 personas por cada 100.000 habitantes presentarán un primer episodio psicótico cada año. La evidencia ha demostrado que intervenir tempranamente en el curso de los trastornos del espectro de la esquizofrenia es eficaz y costo-efectivo. Sin embargo, en Latinoamérica las unidades de primeros episodios son notoriamente escasas. La implementación de unidades de intervención temprana es una necesidad imperiosa en nuestra región que requerirá de la labor mancomunada de múltiples actores interinstitucionales. En esta revisión abordamos la necesidad de implementar programas de intervención temprana en psicosis en Latinoamérica, sus características, sus ventajas, sus desafíos y sus limitaciones.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, Servicios de intervención temprana, Primer episodio, Psicosis, Latinoamérica.

**Abstract** Studies in Brazil and Chile have shown that around 19 people per 100,000 inhabitants will have a first psychotic episode each year. Evidence has shown that intervening early in schizophrenia spectrum disorders is effective and cost-effective. However, in Latin America, first episode units are notoriously rare. The implementation of these services is an urgent need in our region that will require the joint work of multiple inter-institutional actors. In this review we address the need to implement early intervention programs in psychosis in Latin America, its characteristics, its advantages, its challenges and its limitations.

**Keywords:** Schizophrenia, Early intervention services, First episode, Psychosis, Latin America.

*Los autores no declaran conflicto de intereses*

## Introducción

Desde hace algún tiempo se han ido desarrollando y fortaleciendo alrededor del mundo las unidades de atención en primeros episodios. La evidencia científica que se ha acumulado en los últimos años apunta a que el pronóstico de los trastornos mentales severos se ve determinado por la rapidez y calidad en la atención de estos pacientes (1). No obstante, existen marcadas dificultades en la implementación de estas estrategias en países de bajos y medianos ingresos, en los que la atención en salud mental es reactiva, fragmentada y episódica (2).

Los primeros episodios aparecen generalmente en la segunda década de la vida. Se caracterizan porque los síntomas mentales alcanzan una severidad tal que requieren atención médica por primera vez en la vida y suelen ser el debut de enfermedades mentales mayores. En los primeros episodios psicóticos el cuadro clínico está dado por la aparición de síntomas psicóticos francos (experiencias perceptivas anómalas, interpretaciones delirantes de la realidad, desorganización conductual y del pensamiento, entre otros) y si bien constituyen un diagnóstico sindromático pueden dar paso al diagnóstico de enfermedades como la esquizofrenia, la enfermedad bipolar y la depresión mayor, entre otros. El impacto que estos trastornos mentales generan en la vida de los individuos puede comprometer de manera significativa su calidad de vida, así como la salud pública.

Durante mucho tiempo el énfasis de la atención especializada estuvo orientado hacia la prevención terciaria, interviniendo sobre pacientes con largos años de evolución clínica e intentando generar programas de rehabilitación enfocados en disminuir el compromiso cognitivo y el deterioro funcional. Sin embargo, hoy se sabe que el curso de la enfermedad mental severa es heterogéneo y modificable (3), haciendo de la implementación de unidades de intervención temprana una necesidad imperiosa en la región. Desde una perspectiva económica se ha demostrado que intervenir tempranamente es favorable a nivel poblacional (4-6). En esta revisión abordamos la necesidad de implementar programas de intervención temprana en esquizofrenia y otros trastornos relacionados en Latinoamérica, sus características, sus ventajas, sus desafíos y sus limitaciones.

## Epidemiología y población objetivo

La epidemiología de los trastornos psicóticos presenta una marcada variación tanto en su área geográfica de presentación como en la metodología utilizada para su registro. Un meta-análisis reciente sobre la incidencia internacional de trastornos psicóticos (incluyendo psicosis afectivas y no afectivas) entre el 2002 y el 2017, mostró que la incidencia global de los trastornos psicóticos fue de 26,6 por 100.000 años-persona (IC95% 22-31.7), con una variación de aproximadamente 15 veces entre los diferentes lugares evaluados. Para las psicosis no afectivas, los hombres tuvieron un riesgo mayor (IRR=1.6; IC95% 1.4-1.8) en comparación con las mujeres, pero no hubo diferencias de género para las psicosis afectivas (IRR=0,9; IC95% 0.7-1.0). La incidencia global de esquizofrenia fue de 18.6 por 100.00 años-persona (IC95% 15.1-22.9) con un mayor riesgo para hombres que para mujeres (IRR=1.7; IC95% 1.5-2.0) (7).

En Latinoamérica, un estudio en Brasil mostró una incidencia del Primer Episodio de Psicosis (incluyendo psicosis afectivas y no afectivas) de 19.1 por 100.000 años-persona (IC95% 18.7-20.2)(8). En Chile, un reciente estudio con más de 30.000 casos reportados, se observó una incidencia de 18.9 por 100.000 años-persona (IC95% 18.7-19.1) de Psicosis No Afectivas (9).

La *figura 1* muestra la tasa de Incidencia por 100.000 años-persona en Chile estratificado por sexo y edad.

La importancia de conocer la incidencia de los trastornos psicóticos radica en estimar la población potencialmente consultante en los servicios de salud y así asignar los recursos en forma adecuada por parte de quienes toman las decisiones en salud.

## Servicios de intervención temprana en psicosis: características y eficacia

Los estudios de seguimiento a personas desde el primer episodio de psicosis en la década de los ochenta comenzaron a mostrar que, en la mayoría de los casos, los pacientes con esquizofrenia alcanzaban una “meseta” en cuanto a su psicopatología y no necesariamente tenían un curso deteriorante (10-12). Por otro lado, el tratamiento con antipsicóticos comenzó a mostrar mayor efectividad y el impacto negativo de la duración prolongada de la psicosis no tratada se transformó en foco de una posible intervención temprana para la psicosis (13-16). En este escenario más

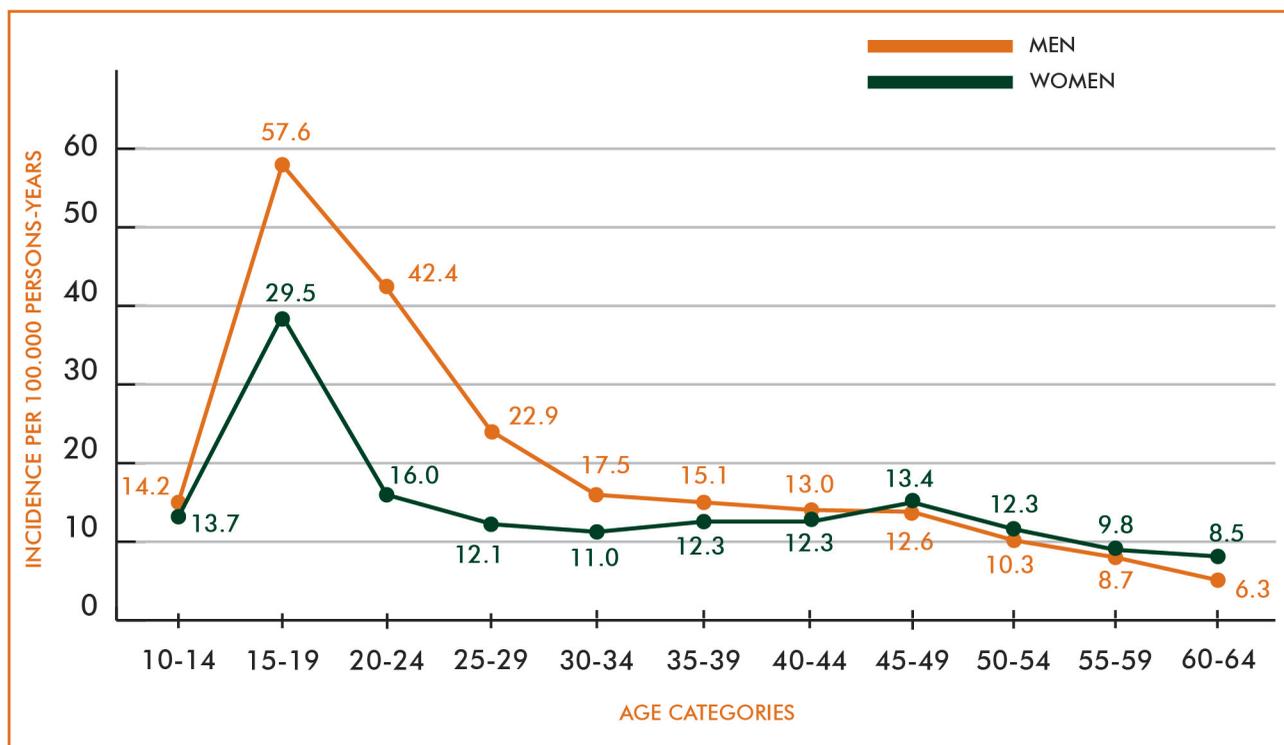


Figura 1. Tasa de Incidencia de Psicosis No Afectivas por 100.000 años-persona en Chile, estratificado por sexo y edad (3).

optimista, a principios de la década de los noventa, se inició en Australia el primer Programa de Intervención Temprana en Psicosis (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre, EPPIC) dirigido por Patrick McGorry, junto con otros servicios, especialmente en Reino Unido, Canadá y Noruega (17).

Uno de los modelos teóricos detrás de la Implementación de los Servicios de ITP, impulsado por McGorry, es el Modelo de Estadificación o Estadios, similar a lo que ocurre en el Cáncer (18). Este modelo propone una visión dimensional de la psicopatología, es decir, desde el estado asintomático, pero en población de riesgo (estadio 0); avanzando hacia estados clínicos con síntomas inespecíficos, como síntomas ansioso-depresivos, pero con un impacto significativo en el funcionamiento (estadio 1a). Más adelante, se plantea un estadio con síntomas más específicos subsindrómicos o síntomas psicóticos breves y transitorios (etapa 1b). La progresión, si esto ocurre, resulta en un primer episodio de psicosis completo (estadio 2). Este episodio podría continuar con recaídas frecuentes (estadio 3) o establecerse con una resistencia al tratamiento (estadio 4). McGorry afirma que este modelo proporciona una guía más adecuada para la elección de la intervención terapéutica, garantizando que los

tratamientos seleccionados sean proporcionales tanto a la necesidad clínica como al riesgo de progresión de la enfermedad (19). Por lo tanto, bajo este modelo, la población objetivo de los Servicios de ITP serían las personas con un primer episodio de psicosis y, eventualmente, las personas en riesgo de desarrollar un episodio de psicosis (estadios 0, 1a y 1b).

El modelo de atención de ITP, en los países en que se ha implementado, sigue los componentes esenciales del “Tratamiento Asertivo en la Comunidad” en términos de personal, organización y servicios. Esto es, equipos multidisciplinarios comunitarios, con bajas tasas de usuarios por profesional; con coordinadores de casos como elementos centrales del seguimiento; y con servicios de alta intensidad en términos de frecuencia y disponibilidad (20).

Adaptado a personas con un primer episodio de psicosis, especialmente jóvenes, los Servicios de ITP habitualmente reciben a personas con criterios explícitos de inclusión, entre los 15-45 años o 15-65 años dependiendo de los servicios (21-24). Con una marcada mirada anti-estigma, estos servicios intentan reducir la duración de la psicosis no tratada, por lo que se enfatiza un contacto precoz, eventualmente antes de las dos semanas, luego de que el usuario es derivado al servicio. Asimismo, se promueve que los Servicios de ITP

sean activos en realizar psicoeducación a la comunidad tanto para disminuir el estigma como para promover la atención lo más precozmente posible. Los servicios de ITP prestan atenciones las 24 horas del día, los 7 días de la semana, e incluyen servicios de intervención en crisis, idealmente. Las evaluaciones y el seguimiento son realizados por equipos multidisciplinarios, con una relación usuario/personal de aproximadamente 20:1 o menos y de usuario/coordinador de caso de aproximadamente 10:1 o menos. En toda la evaluación clínica integral, los usuarios del servicio y sus familias están plenamente involucrados en el plan de tratamiento, de acuerdo con las necesidades de cada individuo o Intervenciones Basadas en las Necesidades.

El tratamiento farmacológico en pacientes con psicosis se basa en antipsicóticos en las menores dosis efectivas posibles, lo cual es explícitamente supervisado, e idealmente con bajo potencial de efectos adversos, especialmente en lo metabólico. Además, se enfatiza una prescripción rápida de clozapina en casos de resistencia a tratamiento. Las intervenciones psicosociales están fuertemente dirigidas al compromiso activo tanto del usuario como de su familia/red de apoyo y con un fuerte trabajo para evitar el abandono de tratamiento, basado en la psicoeducación y la recuperación funcional. Se proporcionan intervenciones familiares, individuales y apoyo entre pares, así como Terapia Cognitivo-Conductual Conductual enfocada en Psicosis; Rehabilitación Vocacional (especialmente con un apoyo dirigido a la reinserción laboral-educacional) apoyo educativo y laboral); Terapia Cognitivo-Conductual para el trastorno por uso de sustancias; e intervenciones centradas en la salud física. Todas las intervenciones y resultados clínicos se registran periódicamente, y el equipo clínico está capacitado en intervenciones específicas para las etapas tempranas de la psicosis. Los Servicios de ITP realizan un seguimiento de los usuarios de al menos dos años, pero se ha incentivado al seguimiento más extendido como una buena práctica clínica.

La eficacia de los servicios de ITP en personas con un primer episodio de psicosis (PEP) fue evaluada en un metaanálisis que agrupó diez ensayos controlados aleatorizados (ECA) desarrollados en reino unido; Dinamarca; Noruega; México; Estados Unidos; Italia; y Hong Kong , agrupando 2176 pacientes con PEP (25). Los programas de ITP estaban organizados en equipos multidisciplinarios que realizaban entre cuatro y seis intervenciones específicas, con una intensi-

dad de tratamiento dos veces mayor en términos de frecuencia del uso del servicio, en comparación con la Atención Habitual No Especializada (AHNE).

Con un promedio de seguimiento de 16,2 meses (rango entre 9-24 meses), los programas de ITP presentaron un riesgo significativamente menor de interrupción del tratamiento por cualquier causa (como resultado primario global) en comparación con quienes recibieron una AHNE, con un riesgo relativo (RR) de 0,70 (95% IC: 0,61-0,80;  $p < .001$ ) y con un Número Necesario para Tratar (NNT) de 12.4 (95% IC: 7.3-40.5;  $p = .005$ ). Es decir, quienes recibieron las intervenciones de los programas ITP tuvieron un 30% menos de riesgo de discontinuar el tratamiento y por cada 12 usuarios tratados en los programas de ITP, se previene que uno de ellos discontinúe el tratamiento. El riesgo de presentar al menos una hospitalización psiquiátrica durante el seguimiento fue significativamente menor en los programas de ITP (32.3%) en comparación con la AHNE (42.4%) con un RR de 0.74 (95% IC: 0.61-0.90;  $p = .003$ ) y un NNT de 10.1 (95% IC: 6.4-23.9;  $p = .001$ ). Además, si el usuario del servicio requirió hospitalización, el número de días-cama durante la hospitalización fue significativamente menor en quienes recibieron las intervenciones de los programas de ITP en comparación con los usuarios que recibieron la AHNE, con una media en días de 21.20 (Desviación Estándar (DE): 48.94) para ITP y de 30.41 (DE: 61.05) días para la AHNE con una diferencia estandarizada de la media (DEM) de  $-0.17$  (95% IC:  $-0.29$  a  $-0.05$ ;  $p = .006$ ).

En cuanto a las recaídas, la proporción fue menor para quienes recibieron tratamiento en los programas de ITP con un 19,6% versus 29,1% de quienes recibieron una AHNE, con un RR de 0,71 (95% IC: 0,53-0,93;  $p = 0,01$ ) y un NNT de 10,0 (95% IC: 5,5-54,0;  $p = 0,02$ ). Los pacientes de los programas de ITP mostraron una mayor remisión de los síntomas psicóticos (57,3% frente al 50,7%) con un RR de 1,29 (95% IC: 1,07-1,55;  $p = .007$ ) y un NNT de 5.7 (95% IC: 3.3-20.4;  $p = .006$ ) y una menor gravedad de los síntomas depresivos (diferencia estandarizada de la media de  $-0.19$  (IC 95%:  $-0.35$  a  $-0.03$ ;  $p = .02$ ). La proporción de recuperación fue mayor en los programas de ITP (30.3% versus 27.6%) con un RR de 1.24 (95% IC: 1.03-1.50;  $p = .02$ ) y un NNT de 13.9 (95% IC: 5.6-27.5;  $p = .019$ ). Por último, más usuarios de los programas de ITP estaban estudiando o trabajan-

do (52.5% vs 45.3%) con un RR de 1.13 (95% IC: 1.03-1.24;  $p = .01$ ) y un NNT de 17.8 (95% IC: 9.8-100.0;  $p = .02$ ) en comparación a quienes recibieron la AHNE. En conclusión, este meta-análisis nos entrega una evidencia contundente de que los servicios de ITP son más eficaces en los resultados evaluados en relación con los programas habituales no especializados.

En cuanto a la costo-efectividad, una revisión sistemática realizada recientemente, Aceituno y cols. evaluaron 16 estudios que comparaban Servicios de ITP vs tratamientos habituales en que se realizaron evaluaciones económicas. Se concluye que los Servicios de ITP serían costo-efectivos, incluso en diferentes sistemas de salud, aunque la mayoría de los estudios fueron realizados en países con altos ingresos (26).

Con respecto a la población de “Ultra-Alto Riesgo” o de “Alto Riesgo Clínico” o que presenta un “Estado Mental de Riesgo (ARMS)” para desarrollar una psicosis (o estadios 0, 1a y 1b en el Modelo de Estadificación) hay que destacar que no todos los servicios de ITP tienen incorporado equipos para evaluar y realizar un seguimiento a este grupo clínico.

### Servicios de intervención temprana en psicosis: situación mundial y desafíos para latinoamérica

A pesar de la demostrada efectividad y costo-efectividad de los servicios de ITP, su implementación ha sido lenta y desigual (27). Si bien existen países que han incluido este tipo de servicios en sus sistemas de salud general (ej. Reino Unido, Australia y Estados Unidos), la mayor parte del mundo está lejos de adoptar este tipo de servicios (17). Los factores que han incidido en una amplia implementación aún están pobremente estudiados. Sin embargo, los casos de implementación exitosa se han relacionado al trabajo mancomunado de investigadores, grupos organizados de usuarios y familiares y tomadores de decisiones en políticas públicas.

Por ejemplo, el instituto nacional de excelencia en los cuidados (NICE por sus siglas en inglés) de Reino Unido incluye en su guía de manejo de psicosis y esquizofrenia los servicios de intervención precoz (28). Asimismo, Reino Unido cuenta con una red de servicios a nivel nacional, escalas para medir la fidelidad de las intervenciones y tiempos de espera para acceder a estos servicios (29). Además, la investigación en intervención precoz en psicosis es parte habitual de

varios programas de formación en salud mental. Del mismo modo, Australia ha implementado servicios de salud mental adolescente llamados “Hearspace”. Dichos centros proveen cuidados en salud mental de una forma adaptada para la población adolescente. Dentro de los programas ofrecidos por Hearspace se encuentran intervenciones específicamente diseñadas para las etapas tempranas de psicosis, las cuales incluyen elementos mencionados previamente. Actualmente, Hearspace está siendo escalado a nivel nacional en Australia, con catorce centros plenamente instalados al momento de esta publicación (30).

En Escandinavia, particularmente Noruega y Dinamarca, es posible encontrar una situación similar a la de Reino Unido. En ambos países los servicios de intervención precoz han sido expandidos al interior de los sistemas nacionales de salud. Los servicios además incluyen guías de práctica nacional y tiempos de acceso definidos (31). Por su parte, en Estados Unidos el desarrollo de estos servicios se realizó de forma más lenta que en Europa y Australia. Sin embargo, los resultados de un estudio multicéntrico a nivel de múltiples Estados motivaron la expansión de dichos servicios. Brevemente, el estudio Recovery After an Initial Schizophrenia Episode: Early Treatment Program (RAISE-ETP) demostró la factibilidad y efectividad de implementar servicios ITP en un sistema de salud mixto como el estadounidense (32). Asimismo, la intervención demostró ser costo-efectiva, particularmente en aquel grupo de psicosis no tratada menor (5).

La situación en otras partes del mundo es menos alentadora. McDaid et al. llaman la atención sobre las desigualdades en la implementación de estos servicios en Europa, donde existen ejemplos exitosos como el inglés y Escandinavo, pero con países como Polonia y Grecia donde estos servicios son prácticamente inexistentes (34). Una situación similar se observa en algunos países asiáticos como Japón y Singapur que han logrado implementar exitosamente servicios de intervención precoz en ciudades capitales. Sin embargo, dichos servicios no han logrado una expansión nacional (35,36). Del mismo modo, en países de medianos y bajos ingresos existen ejemplos de iniciativas fundamentalmente asociadas a centros universitarios y de investigación. Ejemplos de dichas iniciativas se han reportado en India, Tailandia, Turquía y Zimbawe (37,38). Hasta el momento de esta publicación no existen indicios de que dichas iniciativas hayan sido escaladas a nivel nacional.

Finalmente, el desarrollo de servicios ITP en Latinoamérica ha reflejado la disparidad de la región. De hecho, actualmente la región sólo cuenta con 3 países con servicios activos: Brasil, Chile y México. Ninguno de estos países ha escalado dichos servicios a nivel nacional (39). No obstante, el escaso desarrollo, Latinoamérica cuenta con guías nacionales de tratamiento de esquizofrenia en la mayoría de los países de la región. Además, existe un capital humano y colaboraciones en desarrollo que permiten esperanzarse en un futuro mejor para el desarrollo de los servicios de intervención precoz en psicosis.

## Conclusiones

El desarrollo de un primer episodio psicótico no es tan infrecuente: en Latinoamérica alrededor de 19 personas por cada 100.000 habitantes presentarán un cuadro de estas características al año. La evidencia poco a poco ha demostrado que el curso de los trastornos del espectro de la esquizofrenia es heterogéneo y su pronóstico puede verse modificado con intervenciones interdisciplinarias culturalmente adaptadas de alta calidad que se realicen durante los primeros años después del diagnóstico. Aunque los estudios han mostrado que esto constituye una estrategia costo-efectiva, las unidades de primeros episodios son notoriamente escasas. En este sentido, la implementación de unidades de intervención temprana es una necesidad imperiosa en la región que requiere del concurso de múltiples actores interinstitucionales que apunte a disminuir las brechas en atención en salud mental entre los países de la región y redunden en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Colizzi M, Lasalvia A, Ruggeri M. Prevention and early intervention in youth mental health: is it time for a multidisciplinary and trans-diagnostic model for care? *Int J Ment Health Syst.* 2020 Mar 24;14-23.
2. Farooq S. Early intervention for psychosis in low- and middle-income countries needs a public health approach. *Br J Psychiatry.* 2013 Mar;202(3):168-9
3. Leucht S, Lasser R. The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2020;39:161-70.
4. Hastrup LH, Kronborg C, Btelsen M, Jeppesen P, Jorgensen P, Petersen L, et al. Costeffectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *Br J Psychiatry.* 2013;202(1):35-41.
5. Rosenheck R, Leslie D, int K, Lin H, Robinson DG, Schooler NR, et al. Cost-Effectiveness of Comprehensive, Integrated Care for First Episode Psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Schizophr Bull.* 2016;42(4):896-906.
6. Mihalopoulos C, Harris M, Henry L, Harrigan S, McGorry P. Is Early Intervention in Psychosis Cost-Effective Over the Long Term? *Schizophr Bull.* 2009;35(5):909-18.
7. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2019 May;4(5):e229-e244.
8. Del-Ben CM, Shuhama R, Loureiro CM, Ragazzi TCC, Zanatta DP, Tenan SHG, et al. Urbanicity and risk of first-episode psychosis: incidence study in Brazil. *Br J Psychiatry.* 2019 Dec;215(6):726-729.
9. González-Valderrama A, Jongsma HE, Mena C, Castañeda CP, Nachar R, Undurraga J, et al. The incidence of non-affective psychotic disorders in Chile between 2005 and 2018: results from a national register of over 30000 cases. *Psychol Med.* 2020 Aug 6:1-10.
10. Chau HS, Chong WS, Wong JGWS, Hung GBK, Lui SSY, Chan SKW, et al. Early intervention for incipient insanity: early notions from the 19th century English literature. *Early Interv Psychiatry.* 218 Aug;12(4):708-714.

## Mensajes principales.

Alrededor de 19 personas por 100.000 personas/año presentan un primer episodio psicótico.

El curso de la esquizofrenia es heterogéneo y su modificación depende de la calidad y características de las intervenciones que se realicen durante los primeros años después del diagnóstico.

La evidencia alrededor del mundo demuestra que la intervención temprana en esquizofrenia es una estrategia costo-efectiva.

La implementación de unidades de intervención temprana es una necesidad imperiosa en la región que requiere del concurso de múltiples actores interinstitucionales que apunte a disminuir las brechas en atención en salud mental entre los países de la región.

11. Ban TA. Pharmacotherapy of mental illness--a historical analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001 May;25(4):709-27.
12. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, et al. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992;20:1-97.
13. McGlashan TH. The Chestnut Lodge follow-up study. II. Long-term outcome of schizophrenia and the affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Jun;41(6):586-601.
14. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(2):325-51.
15. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:1183-1188.
16. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;172(33):53-9.
17. McGorry PD. Early intervention in psychosis: obvious, effective, overdue. *J Nerv Ment Dis*. 2015 May;203(5):310-8.
18. McGorry PD. The next stage for diagnosis: validity through utility. *World Psychiatry* 2013; 12:213-5.
19. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M, et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*. 2014 Oct;13(3):211-23.
20. McGrew JH, Bond GR, Dietzen L, Salyers M. Measuring the fidelity of implementation of a mental health program model. *J Consult Clin Psychol*. 1994 Aug;62(4):670-8.
21. Addington DE, McKenzie E, Norman R, Wang J, Bond GR. Essential evidence-based components of first-episode psychosis services. *Psychiatr Serv*. 2013 May 1;64(5):452-7.
22. Addington DE, Norman R, Bond GR, Sale T, Melton R, McKenzie E, et al. Development and Testing of the First-Episode Psychosis Services Fidelity Scale. *Psychiatr Serv*. 2016 Sep 1;67(9):1023-5.
23. Royal College of Psychiatrist. Early Intervention in Psychosis Network. Standards for Early Intervention in Psychosis Services - 1st Edition, 2018. Available from: <https://www.rcpsych.ac.uk/pdf/Standards%20for%20Early%20Intervention%20in%20Psychosis%20Services%20-%20First%20Edition.pdf> [Accessed 10th june 2021].
24. Hetrick SE, O'Connor DA, Stavely H, Hughes F, Pennell K, Killackey E, et al. Development of an implementation guide to facilitate the roll-out of early intervention services for psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2017 Feb 8.
25. Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M, et al. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 2018 Jun 1;75(6):555-565.
26. Aceituno D, Vera N, Prina AM, McCrone P. Cost-effectiveness of early intervention in psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2019 Jul;215(1):388-394.
27. Csillag C, Nordentoft M, Mizuno M, Jones PB, Killackey E, Taylor M, et al. 2016. Early intervention services in psychosis: from evidence to wide implementation. *Early Interv Psychiatry*. 2016 Dec;10(6):540-546
28. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014 Feb 12;348:g1173
29. Reichert A, Jacobs R. The impact of waiting time on patient outcomes: Evidence from early intervention in psychosis services in England. *Health Econ*. 2018 Nov;27(11):1772-1787.
30. Malla A, McGorry P. Early Intervention in Psychosis in Young People: A Population and Public Health Perspective. *Am J Public Health*. 2019 Jun;109(S3):S181-S184.
31. Csillag C, Nordentoft M, Mizuno M, McDaid D, Arango C, Smith J, et al. Early intervention in psychosis: From clinical intervention to health system implementation. *Early Interv Psychiatry*. 2018 Aug;12(4):757-764.
32. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, Mueser KT, Penn DL, Rosenheck RA, et al. Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*. 2016 Apr 1;173(4):362-72.
33. Rosenheck R, Leslie D, Sint K, Lin H, Robinson DG, Schooler NR, et al. Cost-Effectiveness of Comprehensive, Integrated Care for First Episode Psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Schizophr Bull*. 2016 Jul;42(4):896-906.
34. McDaid, D. Growth in the use of early intervention for psychosis services: An opportunity to promote recovery amid concerns on health care sustainability. 2016. Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Science.
35. Lee, H. Early Psychosis Intervention: A Culturally Adaptive Clinical Guide. 2013. Hong Kong University Press.
36. Hui CL, Chang WC, Chan SK, Lee EH, Tam WW, Lai DC, et al. Early intervention and evaluation for adult-onset psychosis: the JCEP study rationale and design. *Early Interv Psychiatry*. 2014 Aug;8(3):261-8.
37. Saka, M. , Yazici, M. K. Early diagnosis and intervention in psychosis: Perspective from Turkey. 2008, *Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation*.5(6):290–294.
38. Rangaswamy T, Mangala R, Mohan G, Joseph J, John S. Early intervention for first-episode psychosis in India. *East Asian Arch Psychiatry*. 2012 Sep;22(3):94-9
39. Aceituno D, Mena C, Vera N, Gonzalez-Valderrama A, Gadelha A, Diniz E, et al. Implementation of early psychosis services in Latin America: A scoping review. *Early Interv Psychiatry*. 2020 Oct 13. Epub ahead of print.

# PRESENTACIÓN DE LIBROS

**Dra. Claudia Sterling**

*Abogada*

Ha sido profesora de la Especialización de derecho médico sanitario de la misma Institución, ganadora del Law Award otorgado por la Chambers and Partners en la categoría “*Toda una una Vida por la promoción del género y la diversidad*” por su labor de más de 25 años en el sector salud. Máster de estudios Avanzados de Literatura española e hispanoamericana de la Universidad de Barcelona. Esta es una reseña que no será hecha en mis palabras, porque la belleza de las palabras de la escritora del libro que hoy comparto merece permanecer intacta.

---

## DEL AMOR, LA SANGRE Y OTRAS CUESTIONES MÁGICAS

**Adriana Serna Lozano** (Colombia)

Es una médica cirujana, la cuarta mujer en el país en obtener el título de cirujana torácica en Colombia, líder del programa de detección de cáncer de pulmón en Colombia, docente de varias universidades y clínicas, en suma, una de las profesionales de la salud más destacadas del país. Les recomiendo ver el lanzamiento de su libro el pasado mes de junio.

Hace unos días llegó a mis manos, amorosamente, a través de una amiga con la que luchamos juntas por un mejor sistema de salud centrado en las personas, un precioso ejemplar editado por Taller de Edición Rocca. Una edición ilustrada a cargo de Liza Ariza, con ilustraciones de Ana Paloma del Valle. Su nombre: “Sin miedo a la sangre” (Colección Ex. Libris 2021), con una carátula del mismo color de ese líquido al que hay que honrar, cuidar “y no permitir que se derrame impunemente, porque ese líquido del color del rubí olor de cobre, lleva la carga genética de un pueblo, la memoria ..., el oxígeno, las cargas positivas y negativas de nuestra entropía, la melancolía, las hormonas de la felicidad y de la supervivencia, las sustancias del amor, del placer, de la maternidad y también la del miedo.

Confieso que, desde que la empecé, es decir, desde los epílogos, no quería terminar de leer la novela... y encontré la frase perfecta para eso en la mitad del libro: “Demorar placeres puede ser en sí mismo un gran placer” ... pero todo tiene un fin, hasta los más deliciosos y extensos placeres.

Se trata de un libro epistolar, a ratos autobiográfico, una “comuni3n entre cartas y canciones”, de un personaje ficcional, la médica cirujana Clara Inés Sierra Esquivel, quien en junio de 2018 comienza a escribirle cartas al Dr. Ricardo Ferreira, una eminencia médica paulista a quien conoció en Brasil en una práctica en un hospital, en donde pudo ser testigo de la magia de compartir una vocaci3n que, como la médica, está en el arte de sanar con las manos: “Conocí por fin alguien que, como yo, encuentra inmenso gozo en el acto de arreglar con las manos, paso a paso (...)” “(...) la cirugía pareció tan sencilla, bien podría haberse compuesto una melodía con la suavidad de cada uno de sus movimientos ejecutados sin torpezas, con pausas rítmicas, sin dudas, con la certidumbre mística del verdadero curandero.”

A partir de 11 cartas – capítulos del libro – asistimos a la historia de los momentos más importantes en la vida de Clara pero, sobre todo, a sus profundas reflexiones sobre la sangre, sobre las renunci3s que supone el ejercicio de la práctica médica por parte de una mujer que decide apartarse de su misi3n matriarcal (“A esto se le entrega entera la vida se le vende el alma”), sobre el matrimonio y la soledad – inevitable reflexionarlos juntos-, sobre el feminismo y las luchas sociales, sobre la pandemia, sobre la muerte misma, sobre el miedo, sobre el amor.

La música que nos describe, y que aconsejo sea escuchada a lo largo de la novela, desde Césaria Évora, pasando por la música cubana, por Luis Fernando Aute y Fito Páez, por Michael Neyman, por Sting, entre otros, es maravillosa... La buena noticia es que la música esta en el listado de Spotify llamado “Ricardo&Clara” y se accede a él a través del código QR que viene en el libro...

Las cartas no son una mera excusa para la construcción de una relación con el Dr. Freire: son verdaderas protagonistas de la novela. Cartas que empiezan de “usted” y van migrando a un “tú” y a una intimidad que solo se logra con la cadencia de la “epistolaridad” (creo que me acabo de inventar esta palabra). Son cartas fluidas en las que intuyo la consciencia de la ausencia de varios puntos seguidos y puntos y comas, para bien del bombeo de la sangre del relato. Porque eso es leer a Adriana: sumergirse en los fluidos de la vida, entendiendo que “no se necesitaba nada, ni duendes, para encontrar la magia del teatro quirúrgico (...) que es más bien una obra de arte viva, cambiante, mía, pero que no depende solo de mí (...)”

Cuando se ha trabajado toda una vida en el sector salud se aprende a admirar a los/las médicos/as in crescendo. Y cuando una de ellas osa bajar su mirada al plano terrenal para contarnos a través de letras que entrelazan sus miedos, sus emociones, sus pensamientos, y la adivinamos humana y mortal, lejos de la infalibilidad, pero con una humanidad infinita, es cuando admiramos el milagro, el nacimiento de una rara avis de la escritura. Desde el inicio nos cautiva con su relato sobre su año rural en el Amazonas en donde los meses *“pasaron dulcemente entre la sensación de vivir sin miedo y la de no tener mayor obligación que la de ejercer la buena medicina procurando honrar a nuestros maestros.”* Allí aprendió que *“la gente criada en la selva vive una estrecha conexión con lo espiritual, concibe el equilibrio en medio de la pureza del cuerpo y del alma, (...) viven en paz con los cuatro elementos, tierra, agua, aire, y fuego, están conectados con la fuerza interior del hombre “... Y es por ello que “así como los curas usan el viaje y se limpian y se hacen dignos de convertirse en curanderos, también nosotros deberíamos buscar un estado más reflexivo a la hora de meter las manos dentro de otro ser humano que busca alivio”.*

¡Como no querer que el día en que me enferme del cuerpo, pero también del alma, Adriana sea mi médica de cabecera! ...Pero también quiero que sea mi palabrera, mi amiga, la autora de las letras que curen mi alma.

Clara Inés nos habla sobre el terrible aburrimiento que le causan los prejuicios *“porque es una ridiculez lidiar con ellos toda la vida siempre que nos percibimos distintos de alguna manera nos sentimos en desventaja y nos esforzamos inútilmente en demostrar verdades absolutas verdad es inexplicablemente contradichas por la sociedad en ese intento de la mayoría de llegar al confort de pertenecer de identificarse.”*

Y Clara-Adriana nos escribe sobre el sentido y el valor de enseñar, ella que ha formado a tantos médicos y a quien rogamos no lo deje de hacer nunca... *“Enseñar es dejar herencia, cada minuto de medicina bien hecha se queda en la memoria de alguien que esté observando o sintiendo o aliviando (...) no existe nada más duradero que seguir con vida porque después solo sigue la nada, o eso creo, y si el reloj suyo o el mío se detienen y hemos enseñado lo que aprendimos, entonces habrá quedado la huella más profunda de nuestro paso por la tierra.”*

Clara Inés nos enfrenta también a la muerte, ese lugar profundo al que deberían llevar a los estudiantes de medicina, porque, como profesionales de la medicina *“...uno va ganando confianza y enfrentándose a todo sintiéndose invencible porque es necesario para dedicarse a esto, es indispensable entrenar el cuerpo y el espíritu, empezar adoctrinado y terminar entrenado. (...) somos capaces de contener lo que el resto del mundo repudia, de familiarizarnos con la sangre y los líquidos corporales con el dolor y el miedo buscamos el equilibrio usando manos de artista y conocimiento profundo. Y lo más importante somos capaces de ver a los ojos a la muerte.”* Esa que *“siento venir helada, oscura, sonriente, triunfal, como diciéndome que esta noche tiene hambre y que yo no soy nadie para detener el curso de lo que está por suceder.”*

De la religión, nos dice que *“es un accidente geográfico en muchos de nosotros, en otros una auténtica búsqueda de verdades que en el fondo coinciden, de manera que la verdad debe ser una sola, que se va adaptando de acuerdo con las circunstancias de tiempo lugar que corresponde a cada hombre o mujer poblador de este planeta.”*

No alcanzaría acá a escribirles todos los tesoros que encontré en su novela... porque la he subrayado, rayado, leído y releído; sus frases me ocuparon más de 8 hojas: sus reflexiones sobre la fuerza interior y sobre el paso implacable del tiempo y la finitud de la vida, son extraordinarias.

Solo quiero finalizar diciéndoles que la descripción de las navidades familiares bogotanas me transportó a un pasado lejano en el tiempo, pero cercano en el corazón. Tengo los mismos recuerdos de la Navidad, con un montón de comida preparada por todas las abuelas y las mamás, y tengo los mismos recuerdos de la pólvora, de los niños y niñas quemando chispitas de bengala y los adultos buscapiés, voladores y volcanes. Todos rezando antes de medianoche la novena de aguinaldos ansiosos por los regalos que nos iba a traer el Niño Dios, y todos reunidos frente al pesebre tocando instrumentos musicales artesanales y cantando villancicos. Tus recuerdos alcanzaron mis recuerdos, Adriana. Gracias por tus letras venideras, gracias también...desde ya.

---

# REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

*apalrevista@gmail.com*

---

## CUESTIONES GENERALES

La Revista Latinoamericana de Psiquiatría, órgano oficial de la Asociación Psiquiátrica de América latina, es una revista en español que publica trabajos sobre Psiquiatría, Neurociencias y disciplinas conexas. Está dirigida especialmente a profesionales del campo de la Salud Mental.

Las condiciones de presentación y publicación de manuscritos que se detallan más abajo se ajustan a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y se pueden consultar en: <http://www.medicinalegal.com.ar/vanco97.htm>, en su versión en español, o en <http://content.nejm.org/cgi/content/full/336/4/309>, en su versión original en idioma inglés.

El envío de un manuscrito a la Revista Latinoamericana de Psiquiatría constituye en sí mismo una constancia de aceptación de este Reglamento de publicaciones, y por lo tanto de las responsabilidades en cuanto a autoría, originalidad y confidencialidad que en él se enuncian.

### *Originalidad*

Los manuscritos enviados a la Revista Latinoamericana de Psiquiatría serán aceptados en el entendimiento de que son materiales originales, no publicados previamente, ni enviados simultáneamente para ser publicados en otra revista y que han sido aprobados por cada uno de sus autores.

La reproducción de figuras o tablas previamente publicadas, ya sea por los autores del manuscrito, o por otros autores, deberá contar con la autorización por escrito de la fuente (revista, libro, material electrónico u otro) originales.

### *Autoría*

Todas las personas que firman el trabajo deben reunir los requisitos para ser autores de un trabajo científico. De acuerdo con el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas se considera que un autor es una persona que ha realizado una contribución intelectual sustancial a un estudio, entendiendo esta como el cumplimiento de los tres requisitos que se enumeran a continuación: 1) haber contribuido a la concepción, diseño, adquisición de datos, análisis o interpretación de los mismos; 2) escribir el borrador del artículo o revisarlo críticamente en sus aspectos sobresalientes; 3) proporcionar la aprobación final de la versión enviada para su publicación. A la inversa, cualquier persona que cumpla con los requisitos mencionados debe figurar como autor. Cuando un grupo lleva a cabo un ensayo multicéntrico, los autores son aquellos que detentan la responsabilidad directa del manuscrito. Son éstos quienes deben reunir los criterios de autoría que acabamos de mencionar. Los demás colaboradores deberán ser enlistados en el apartado de

### *Agradecimientos*

Para la Revista Latinoamericana de Psiquiatría, en consonancia con las normas vigentes en las publicaciones médicas, la provisión de fondos, la supervisión general del grupo de investigadores o un rol jerárquico en la institución en que se realizó el trabajo no justifican la autoría.

Todas las personas designadas como autores deben calificar como tales, y todos aquellos que reúnen las condiciones para serlo deben ser mencionados.

Cada uno de ellos debe haber participado en forma suficiente en el trabajo como para poder responsabilizarse del mismo públicamente.

En el apartado de “Agradecimientos” pueden mencionarse a todos aquellos que hayan contribuido económica o técnicamente al trabajo de manera tal que no justifique su autoría. También puede agradecerse a quienes facilitaron la realización del trabajo o la preparación del manuscrito.

### **Transferencia de derechos y envío del manuscrito**

El envío de un artículo a la Revista Latinoamericana de Psiquiatría supone que todos los autores aprueben el manuscrito que es enviado para su consideración, como así también que todos ceden a la revista el derecho de publicación y reproducción posterior.

Si en el trabajo se realizan citas extensas (de más de 500 palabras) o figuras de otros textos, los autores deben contar con autorización de los editores del material citado.

### **Aclaración de conflictos de intereses**

Toda forma de apoyo (subsidios, financiación de laboratorios farmacéuticos, etc.) debe ser mencionada en el apartado “Agradecimientos”.

Además, los autores deben especificar, en un apartado especial a continuación del apartado de Agradecimientos, y bajo el título “Declaración de conflictos de intereses”, los compromisos comerciales o financieros que pudieran representar un aparente conflicto de intereses en relación con el artículo enviado, incluyendo pagos de asesorías, de sueldos, u otras retribuciones. La lista de empresas o entidades privadas o de otro tipo que hubieran pagado al o los autores honorarios en concepto de los rubros antes mencionados debe ser explícitamente aclarada.

Si no hubiera conflicto de intereses, en este apartado se consignará “El /los autor/es no declara/n conflictos de intereses”.

Esta información no deberá necesariamente limitar la aceptación del material, y podrá o no, a criterio del Comité Editorial, ser puesta a disposición de los evaluadores del manuscrito.

### **Preservación del anonimato de los pacientes**

El material clínico enviado para su publicación debe cuidar especialmente la protección del anonimato de los pacientes involucrados.

### **Consentimiento informado**

Los trabajos de investigación clínica deben incluir, en el apartado “Materiales y Métodos” una cláusula que señale que todos los pacientes participantes han sido informados de las características y objetivos del estudio y han otorgado el consentimiento para su inclusión en el mismo.

### **Proceso de revisión de manuscritos**

El proceso de evaluación por pares constituye la piedra angular de la comunicación científica. La revista cuenta con un Consejo Editorial y un numeroso grupo de asesores científicos. Todos los trabajos enviados para su publicación son sometidos a la evaluación de al menos dos de los miembros de dichas instancias. Los evaluadores reciben una copia del trabajo en la que se omiten los nombres de los autores, de manera tal de evitar sesgos en el proceso de evaluación. Si fuera necesario, se podrá solicitar además una evaluación de los procedimientos estadísticos empleados, o la opinión de algún evaluador externo a la revista.

Si las opiniones de ambos revisores fueran divergentes, el Editor o el Comité Científico pueden solicitar una tercera opinión, o decidir como cuerpo colegiado acerca de la publicación o no del trabajo. Si los revisores consultados lo solicitan, el Editor podrá requerir al o los autores, modificaciones para adecuar el manuscrito a las sugerencias realizadas. El o los autores recibirán, junto con la decisión del Editor, los comentarios de los revisores a fin de conocer los fundamentos de la decisión final adoptada.

### **Envío de trabajos**

La revista acepta los siguientes tipos de artículos: Investigación original, Revisiones, Casos clínicos y Artículos científicos de controversia o de opinión.

Todos los trabajos deberán enviarse, vía correo electrónico, a la dirección: [apalrevista@gmail.com](mailto:apalrevista@gmail.com). Los textos deben presentarse en el programa Word. Es importante que no incluyan macros ni ningún tipo de plantillas. Antes de enviar el trabajo verifique haber cumplido con las normas utilizando el apartado titulado ANTES DE ENVIAR EL TRABAJO que se incluye al final de este Reglamento.

## Tipos de trabajos

**a) Investigación original:** describe nuevos resultados en la forma de un trabajo que contiene toda la información relevante para que el lector que así lo desee pueda repetir los experimentos realizados por los autores o evaluar sus resultados y conclusiones. Las investigaciones originales no deben exceder los 19.500 caracteres incluyendo un resumen de no más de 200 palabras, texto, referencias y datos contenidos en tablas y figuras. Se recomienda especialmente la utilización del menor número de figuras posible. El Comité de Redacción valora especialmente la capacidad de síntesis, siempre que esta no comprometa la claridad y exhaustividad del trabajo.

**b) Revisión:** estos textos compilan el conocimiento disponible acerca de un tema específico, contrastan opiniones de distintos autores e incluyen una bibliografía amplia. La longitud de estos trabajos no debe exceder los 19.500 caracteres incluyendo un resumen de no más de 200 palabras, el texto propiamente dicho y las referencias bibliográficas. Como se mencionó más arriba el uso de figuras o tablas publicadas previamente por el autor o por otros autores debe haber sido expresamente autorizado por el editor original, y debe ser citado apropiadamente al pie de la figura y en el apartado “Referencias”)

**c) Casos clínicos:** son textos breves en los que se presenta uno o varios ejemplos de casos clínicos de una determinada patología. El artículo debe incluir un resumen en español y en inglés con sus correspondientes Palabras clave y Keywords, respectivamente; luego comentar las generalidades de la patología en cuestión, su semiología habitual, epidemiología, criterios diagnósticos, eventual etiología y tratamiento y, por fin ejemplificar con uno o varios casos originales diagnosticados por el autor. El trabajo debe incluir una breve bibliografía.

**d) Artículo científicos de controversia o de opinión:** son trabajos en los que se presentan o discuten temas científicos particularmente polémicos. Pueden publicarse dos o más de estos artículos, sobre un mismo tema en el mismo número o en números sucesivos de la revista. Su longitud no debe exceder los 8000 caracteres incluyendo las referencias bibliográficas.

## ORGANIZACIÓN INTERNA DE CADA TIPO DE MANUSCRITO

### Instrucciones generales

Todos los materiales enviados a la Revista Latinoamericana de Psiquiatría para su publicación serán escritos a doble espacio, en letra de cuerpo de 12 puntos.

Primera página (común a todos los tipos de trabajos, salvo Cartas de lectores)

El texto del trabajo será precedido por una página (página de título) con los siguientes datos: título, nombre y apellido de los autores, dirección profesional y de correo electrónico del autor principal, título profesional, lugar de trabajo y lugar en el que el trabajo fue realizado.

El título debe ser informativo y lo más breve posible (ver más abajo las restricciones al uso de abreviaturas).

Segunda página (sólo para Investigaciones originales, revisiones y artículos de opinión)

La segunda página contendrá los resúmenes en español y en inglés y bajo el subtítulo “Palabras clave” y “Keywords” se especificarán 5 (cinco) palabras o frases cortas en inglés y español respectivamente. Se proporcionará un título en inglés.

El resumen de 200 palabras deberá proporcionar los antecedentes del trabajo, los propósitos del mismo, los medios de que se valió para lograrlo, los resultados obtenidos y las conclusiones que de los mismos se desprenden.

Cuando se trate de revisiones debe aclararse cuáles son los puntos esenciales que se exploraron y la conclusión principal a la que se llegó.

El resumen es la única parte del trabajo que resulta visible para la totalidad de los lectores, ya que está indexada en bases de datos internacionales. Por lo tanto, se recomienda especialmente a los autores que cuiden su redacción, haciéndola lo más informativa y completa posible. Debe también cuidarse que su contenido refleje con precisión el del artículo.

## Agradecimientos

En un texto breve los autores podrán agradecer a quienes hayan contribuido a la realización del trabajo (por ejemplo colaboradores técnicos). Las fuentes de financiación deberán ser explícitamente mencionadas.

## Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas se incluirán en una página aparte de la del texto.

Las referencias serán citadas con números correlativos, entre paréntesis, a medida que aparezcan en el texto y con ese número serán luego enlistadas en la sección "Referencias bibliográficas"- No usar supraíndices para las citas bibliográficas.

### Ejemplo:

"Algunos autores observaron que la administración de un placebo, acompañada de un seguimiento clínico que no incluía ni siquiera una psicoterapia formal, proporcionaba alivio sintomático duradero a alrededor de un 50% de los pacientes con depresión leve (1,2).

Referencias bibliográficas

1.- *Shea MT, Elkin I, Imber SD, Sotsky SM, Watkins JT, Collins JF, Pilkonis PA, Beckham E, Glass DR, Dolan RT. Course of depressive symptoms over follow-up: findings from the NIMH treatment of depression collaborative research. Arch Gen Psychiatry 1992, 49: 782-787.*

2.- *Rabkin JG, McGrath P, Stewart JW, Harrison W, Markowitz JS, Quitkin F. Follow-up of patients who improved during placebo washout. J Clin Psychopharmacol 1986, 6: 274-278.*

La forma de cita se ajusta a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas y pueden ser consultados en

<http://www.hospitalarias.org/publiynoti/libros/art%C3%ADculos/163/art1.htm>

## Se ilustran a continuación los principales casos:

### Artículos de revistas

#### 1. Artículo estándar

Incluir los seis primeros autores y a continuación escribir et al.

*Molto J, Inchauspe JA. Libertad de prescripción en España. VERTEX 2005; XVI (59): 130-132.*

#### 2. Autor corporativo

*The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164:282-4.*

#### 3. Suplemento de un volumen

*Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; 102 Supl 1:275-82.*

### Libros y otras fuentes de información impresa

#### 4. Autores individuales

*Bagnati P, Allegri RF, Kremer J, Taragano FE. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Manual para los familiares y el equipo de salud. Buenos Aires, Editorial Polemos, 2003.*

#### 5. Editor(es) como autores

*Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.*

#### 6. Capítulo de libro

*Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editors.*

*Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2.ª ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.*

## 7. Actas de conferencias

Kimura J, Shibasaki H, editors. *Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.*

## 8. Ponencia presentada en un Congreso

Bengtsson S, Solheim BG. *Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienholz O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5. Material No publicado*

## 9. En prensa

Leshner AI. *Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. En prensa 1996.*

## Material Informático

10. Artículo de revista en formato electrónico

Morse SS. *Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [citado 5 Jun 1996]; 1(1): [24 pantallas]. Disponible en <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>*

## Comunicación personal

Se deberá limitar al máximo este tipo de citas, se deberá contar con la autorización escrita de la fuente.

## Figuras

Las figuras deberán ser en blanco y negro, lo que incluye el tramado de superficies para diferenciar distintos grupos experimentales. No se aceptan medios tonos, grises ni colores.

Las figuras serán identificadas con números arábigos, en orden correlativo según aparecen en el texto. Debe enviarse el número mínimo de figuras que facilite la comprensión de los resultados obtenidos. No se aceptarán figuras que utilicen tres dimensiones (3D), a menos que en éstas se cuantifiquen y relacionen entre sí tres parámetros distintos. En la realización de las figuras los autores deben tener en cuenta que el tamaño de las letras y de los números debe ser tal que, aún reducidos para su inclusión en la revista, éstos sean legibles.

Las figuras serán enviadas en página aparte (documento aparte en el CD), formato Word. Se desaconseja explícitamente el uso de figuras para mostrar resultados que pueden ser fácilmente enunciados en forma de texto o tabla (por ejemplo la distribución por sexos o edades en una población, la proporción de pacientes que responden a una de tres o cuatro características en una muestra, etc.). Como se menciona más arriba, si se reproducen figuras previamente publicadas, los autores deberán contar con una autorización por escrito para su reproducción. En la leyenda correspondiente se citará la fuente original con la aclaración "Reproducido con autorización de ... (cita de la fuente original)".

## Leyendas de las figuras

En página aparte, a continuación del cuerpo principal del manuscrito, deberán consignarse todos los pies de figura correctamente identificados con el número arábigo correspondiente. Las leyendas serán lo suficientemente explicativas como para que los lectores puedan comprender la figura sin recurrir al texto.

## Tablas

Se presentarán en hojas aparte y deberán ser identificadas con números arábigos en orden correlativo según sean citadas en el texto. Estarán provistas de su correspondiente encabezamiento, lo suficientemente claro como para que, al igual que las figuras, puedan ser interpretadas sin volver al texto del artículo. La información contenida en las mismas no debe ser incluida en el cuerpo del trabajo.

### Abreviaturas

Las únicas abreviaturas aceptadas son aquellas consagradas por el uso, como ADN (por ácido desoxirribonucleico), ATP (por adenosintrifosfato), etc. Cuando un término es excesivamente largo o es una frase de más de tres palabras (ejemplo: trastorno obsesivo compulsivo) y aparece más de seis veces en el cuerpo principal del manuscrito los autores podrán optar por abreviarlo. La abreviatura deberá ser presentada entre paréntesis a continuación de la primera vez que se utiliza el término o frase, y a partir de ese punto podrá reemplazarlos. Ejemplo: El trastorno obsesivo compulsivo (TOC)...

No se aceptan abreviaturas en el título ni en el resumen. Deben evitarse oraciones con más de una abreviatura, ya que su lectura se hace muy difícil.

No deben utilizarse abreviaturas de frases o palabras escritas en un idioma distinto al español.

### ANTES DE ENVIAR EL MANUSCRITO

Antes de enviar el manuscrito controle haber cumplido con los siguientes requisitos:

#### Hoja de título

- Título.
- Autor o autores.
- Títulos académicos.
- Lugar de trabajo y/o institución de pertenencia.
- Dirección postal.
- Dirección de correo electrónico.

#### Resumen

- Controle que no tenga más de 200 palabras.
- No utilizar abreviaturas.

#### Resumen en inglés

- Título en inglés.
- Controle que el número de palabras sea igual o menor a 200.
- No utilizar abreviaturas.

#### Cita correcta de la bibliografía

- ¿Cada una de las citas indicadas en el texto tiene su correspondiente referencia en el apartado de Bibliografía?
- ¿Las referencias están citadas de acuerdo al reglamento de publicaciones?

#### Figuras

- ¿Están numeradas?
- ¿Cada una está correctamente citada en el texto?
- ¿Se acompañaron los pies o leyendas indicando a qué figura corresponde cada uno?
- ¿La tipografía utilizada es legible una vez reducida la figura al tamaño de una o a lo sumo dos columnas de la revista?

#### Tablas

- ¿Están numeradas?
- ¿Cada una está correctamente citada en el texto?
- ¿Cada tabla está encabezada por un título suficientemente explicativo?

#### Declaración de posibles conflictos de intereses

- ¿Están debidamente aclarados?

*número 2*  
*volumen 20*



Agradecemos el auspicio de  **Eurofarma**  
Ampliando horizontes