

Detección precoz en pacientes con estados mentales de alto riesgo de psicosis.

Máster en Iniciación a la Investigación en Salud Mental

Alumna: Miryam Fernández Hernández

Tutoras académicas:

Itxaso González Ortega

Jaqueline Mayoral Van Son

Universidad de Cantabria
Hospital Universitario Araba
G-10 Cibersam





Hospital Universitario
Araba



Arabako Unibertsitate
Ospitalea

Itxaso González Ortega como tutora académica del Trabajo de Fin de Máster realizado por la alumna Miryam Fernández Hernández,

CERTIFICA QUE:

La alumna ha realizado el trabajo de investigación titulado "Detección precoz en pacientes con estados mentales de alto riesgo de psicosis/Early detection in patients with an at-risk mental state for psychosis" bajo mi dirección participando activamente tanto en la realización de las evaluaciones como en la interpretación y discusión de los resultados.

Por todo ello doy el visto bueno para su presentación,



Fdo: Itxaso González Ortega

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial a mi tutora la Dra. Itxaso González Ortega por la orientación, el seguimiento y la supervisión del mismo, pero también por la motivación y el apoyo recibidos. También quiero dar las gracias a la Dra. Jaqueline Mayoral van Son co-tutora de este trabajo por su buena disposición y apoyo.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a todo el Equipo de Investigación del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Araba-Santiago dirigido por la Dra. Ana Maria Gonzalez-Pinto.

Y por último un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mi familia y amigos.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

| | PÁGINA |
|---|---------------|
| RESUMEN..... | 4 |
| PALABARAS CLAVE..... | 4 |
| INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO..... | 9 |
| METODOLOGÍA..... | 10 |
| RESULTADOS..... | 16 |
| DISCUSIÓN..... | 31 |
| CONCLUSIONES..... | 35 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 35 |

RESUMEN:

La psicosis suele afectar a personas jóvenes y se cronifica provocando en muchos casos dificultades para llevar una vida autónoma. Una detección precoz con el objetivo de realizar una intervención temprana, mejora su curso y pronóstico. Actualmente el foco de la investigación se centra en prevenir la enfermedad antes de que se produzca.

Objetivos: Analizar e identificar las características sociodemográficas, clínicas, de funcionalidad y neuropsicológicas de los pacientes con estados mentales de alto riesgo de psicosis y compararlas con pacientes con un primer episodio psicótico y con un grupo control. **Método:** Se incluyeron 24 pacientes con estados mentales de alto riesgo, 53 con un primer episodio de psicosis y 51 controles sanos que fueron pareados por sexo, edad, nivel socioeconómico y nivel de estudios. Ambos grupos de pacientes fueron evaluados en el momento basal, 1 mes, 6 meses y 1 año mientras que los controles realizaron una única evaluación. **Resultados:** Se encontraron diferencias basales entre ambos grupos de pacientes en antecedentes familiares, sintomatología positiva y en funcionalidad, sin embargo no se encontraron diferencias en la neurocognición ni en el resto de variables clínicas. **Conclusiones:** Los pacientes que presentan estados mentales de alto riesgo tienen un patrón muy similar al de los pacientes que han sufrido un primer episodio psicótico con respecto a la sintomatología clínica y a la neurocognición, pero difieren significativamente en la funcionalidad que se encuentra más deteriorada en estos últimos. Por lo que una detección precoz podría evitar un peor pronóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Estados mentales de alto riesgo, psicosis, detección precoz.

INTRODUCCIÓN

La psicosis engloba un conjunto de trastornos mentales que producen una marcada discapacidad en los pacientes y presenta una prevalencia a lo largo de la vida del 2-3% (Perälä et al., 2007). A pesar de los esfuerzos investigadores realizados en las últimas décadas, el avance real de nuestro conocimiento sobre los mecanismos implicados en la enfermedad es limitado. Existe probada evidencia a cerca de los factores genéticos implicados en este tipo de enfermedades (p.ej.; una heredabilidad del 85% y el hecho de ser 10 veces mas frecuente en hermanos de enfermos) (Lewis et al., 2003), sin embargo, son cada vez más los estudios dedicados a investigar la interacción de los factores ambientales con los factores genéticos como elementos clave en el desarrollo de las psicosis (Jafee y Price, 2007; Van Os, 2008). Debido a su importancia para comprender la etiopatogenia de la enfermedad, la interacción gen-ambiente ya se recogió en los primeros modelos de vulnerabilidad a la psicosis (Zubin y Spring, 1977), concluyendo que esta interacción junto con la presencia de ciertas experiencias psicótiformes y la disfunción social asociada, podía explicar la transición a la psicosis (Kaymaz et al., 2012) .

En los primeros estudios retrospectivos en los que se analiza el curso evolutivo de la psicosis se evidencia que la mayoría de los pacientes había tenido un inicio con una fase prodrómica de cinco años de duración (Häfner y An Der Heiden, 1999), mientras que en estudios prospectivos más recientes, se evidencia tanto un período prodrómico como un período de progresión posterior al brote del primer episodio (Fusar-Poli et al., 2013; Lemos-Giráldez et al., 2009). Los resultados parecen indicar que una intervención temprana en este momento en el que los pacientes se mantienen

relativamente estables, es la vía para frenar el deterioro habitual en las psicosis y mejorar el pronóstico de la enfermedad (Vallina et al., 2012).

Con el descubrimiento del rol de los factores ambientales implicados en el desarrollo de las psicosis, se ha abierto un amplio campo para la prevención y el diagnóstico temprano, así como para la intervención orientada a reducir el deterioro funcional de estos pacientes. En los últimos años se ha seguido una línea de prevención, detección y tratamiento temprano tanto farmacológico como psicológico, lo cual está estrechamente relacionado con un mejor pronóstico de la enfermedad (Barnes et al., 2008). Además del aparente éxito de estas terapias a medio plazo, ha comenzado un ferviente interés por la prevención primaria de este tipo de trastornos. Así, no solamente se está trabajando con los pacientes que han sufrido un primer episodio, sino que se está intentando detectar a estos pacientes antes de que se desarrolle la psicosis.

Uno de los primeros grupos en trabajar con este colectivo fue el de Patrick McGorry en Australia, seguido por varios equipos de Reino Unido y Países Bajos. Algunos trabajos han encontrado que el tratamiento con dosis bajas de antipsicóticos en pacientes con alto riesgo de desarrollar psicosis puede disminuir el riesgo de aparición de la enfermedad (Nordentoft et al., 2006). Por otro lado, existen también estudios poco concluyentes al respecto, como el realizado por McGlashan y colaboradores en 2006, donde se compararon dos grupos de pacientes con síntomas prodrómicos de psicosis en el que un grupo recibió dosis bajas de Olanzapina y el otro recibió placebo encontrando diferencias a favor de la Olanzapina pero no estadísticamente significativas (McGlashan et al., 2006). Esta controversia queda patente en la revisión de la propuesta para incluir el Síndrome de psicosis atenuada (APS) en el manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V)

(American Psychiatric Association, 2013), que finalmente concluyó que los datos sobre la fiabilidad del diagnóstico en la práctica clínica eran limitados y no concluyentes e incluyó el Síndrome de psicosis atenuada en el apéndice III del DSM-V, apartado en el que se recogen las afecciones que necesitan más estudio.

Son diversos los grupos que han definido este tipo de población con alto riesgo de psicosis. Antes del desarrollo del DSM-V Reino Unido y Australia denominaron a este grupo de personas que estarían en alto riesgo de padecer un episodio psicótico claro “Estados Mentales de Alto Riesgo” (EMARs) (ARMS: At Risk Mental State). En este tipo de población se incluyen tres perfiles de alto riesgo según los criterios de la IEPA-OMS (Bertolote y McGorry, 2005):

1. Grupo vulnerable: Historia familiar de trastorno psicótico en familiar de primer grado o trastorno esquizotípico del sujeto, más un declive funcional persistente o significativo dentro del último año.

2. Grupo de psicosis atenuada: Síntomas positivos subumbral que no son lo suficientemente severos o persistentes para cumplir criterios de primer episodio o trastorno psicótico breve según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) o la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

3. Síntomas psicóticos breves intermitentes y limitados (BLIPS: Brief and Limited Intermitent Psychosis): Pacientes con alta sintomatología breve (que no tenga más de una semana de duración) y que sea transitoria (remitiendo espontáneamente).

El primer instrumento diseñado específicamente para poder identificar a esta población que clínicamente no corresponde a un diagnóstico claro, es la entrevista de Evaluación Integral de estados Mentales de Riesgo (CAARMS) (Yung et al, 2005). Es un instrumento que además de los síntomas positivos (trastornos del contenido del pensamiento, alteraciones perceptuales, y lenguaje desorganizado) cubre otros

dominios psicopatológicos como cambios cognitivos, trastornos emocionales, síntomas negativos, cambios en el comportamiento y otros cambios de la psicopatología general. Detecta síntomas psicopatológicos de intensidad subclínica, por debajo del umbral de sensibilidad de escalas clínicas como la Escala Breve de Valoración Psiquiátrica (BPRS), la Escala de Evaluación de Síntomas Negativos y Síntomas Positivos (SANS-SAPS) o la escala para el Síndrome Positivo y Negativo en esquizofrenia (PANSS).

En los últimos años ha existido un especial interés por la intervención preventiva en sujetos con EMARs con el objetivo de evitar en ellos la transición a la psicosis, pero esto ha suscitado varias críticas debido al riesgo de identificación de falsos positivos y los riesgos asociados de iatrogenia.

El porcentaje de transición a la psicosis varía entre un 10% y un 50% (Nordentoft, et al., 2006; Ruhrmann et al., 2010; Simon and Umbricht, 2010), siendo mayor cuanto más “exigente” (en cuanto a gravedad se refiere) es la definición de alto riesgo. Según un meta-análisis reciente llevado a cabo por Fusar-Poli y colaboradores (2012) en el que se recogió una muestra de 2502 sujetos con EMARs, las tasas de transición fueron del 18% en los seis primeros meses, del 22% en el primer año y del 29% a los dos años.

Los ensayos clínicos realizados hasta la actualidad han demostrado que se puede retrasar la aparición de la psicosis con antipsicóticos de segunda generación y con la aplicación de un tratamiento psicológico especializado (McGorry et al., 2009), aunque no se ha definido el tiempo de intervención más eficaz. Respecto a esto la guía NICE (2009) por ejemplo, no recomienda este tipo de intervención, argumentando que no hay suficiente evidencia disponible, pero otras guías como la Guía de la Agencia Catalana (ATTRM, 2009), o la italiana (Ministerio de Salud Italiano, 2007) sí lo hacen.

Descubrir cuales son los factores que hacen que se precipite la enfermedad podría ser un factor determinante a la hora de organizar un dispositivo preventivo en el que participarían tanto atención primaria como atención especializada en momentos agudos y durante el seguimiento de la enfermedad. El deterioro cognitivo ha sido identificado como una manifestación central de la fisiopatología en trastornos mentales crónicos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar (Altshuler et al. 2004). Sin embargo, la evolución de estos déficits a lo largo del trastorno es todavía objeto de debate (Bozikas et al., 2011) ya que algunos estudios sugieren que no hay ningún cambio en el tiempo, pero otros indican que los déficits cognitivos empeoran progresivamente (Brewer et al., 2006). Esta controversia entre diferentes estudios podría deberse a efectos de confusión debidos al tratamiento antipsicótico que reciben los pacientes, la institucionalización o la mala salud física, por ello el estudio de la cognición de pacientes antes del desarrollo de la psicosis permitiría avanzar en la teoría del deterioro cognitivo en las psicosis conociendo los factores que están implicados tanto en el desarrollo como en el curso de la enfermedad.

El objetivo general de este estudio es conocer las características prodrómicas, tanto sociodemográficas, clínicas, de funcionalidad y neuropsicológicas, que anteceden a la psicosis para su detección temprana. Por otro lado, se analizará la evolución de estos factores tanto en pacientes con EMARs como en pacientes diagnosticados de un primer episodio de psicosis (PEP).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con un PEP tendrán mayor déficit cognitivo y una peor evolución clínica y funcional que los pacientes con EMARs.

2. El grupo de pacientes de PEPs tendrán peores resultados neuropsicológicos que los controles, no existiendo estas diferencias entre los de EMARs y los controles.

3. La tasa de transición a la psicosis dentro de nuestro grupo de pacientes con EMARs se situará en torno al 22%.

OBJETIVO PRINCIPAL:

Analizar e identificar las características sociodemográficas, clínicas, de funcionalidad y neuropsicológicas de los pacientes con EMARs y compararlas con los pacientes con un PEP.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Conocer el perfil neuropsicológico de los pacientes con EMARs y medir sus diferencias con el grupo de pacientes con PEPs y con los controles.

Conocer la evolución clínica y funcional de los dos grupos de pacientes (EMARs y PEPs) y dentro del grupo de pacientes con alto riesgo conocer la evolución midiendo la tasa de transición a la psicosis.

METODOLOGÍA

Diseño

Se trata de un estudio de diseño caso-caso-control prospectivo de 1 año de seguimiento, en el cual se evaluaron las características sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas de una población de 24 pacientes con estados mentales de alto riesgo de desarrollar psicosis (EMARs) que nunca habían recibido tratamiento previamente a su inclusión en este estudio y una muestra de 53 pacientes ingresados por un primer episodio de psicosis (PEPs).

Las muestras de pacientes (EMARs y PEPs) fueron comparadas con una muestra de 51 controles sanos que fueron pareados por sexo, edad, nivel socioeconómico y nivel de estudios.

Los dos grupos de pacientes fueron evaluados en 4 momentos diferentes a lo largo del seguimiento: basal, un mes, seis meses y un año.

Sujetos del estudio:

1. CASOS

1.1 CASOS EMARs

Se reclutaron 24 pacientes con EMARs atendidos en el programa asistencial de la red de salud mental de Álava que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- 1- Criterios de EMARs según la escala CAARMS.
- 2- Tener una edad comprendida entre los 18 y los 40 años.
- 3- No haber recibido tratamiento antipsicótico previo.
- 4- No presentar patología orgánica cerebral.
- 5- No presentar retraso mental según criterios del DSM-IV (CI<70)
- 6- Entender y firmar el consentimiento informado.

1.2 CASOS PEPs

Con respecto al otro grupo de casos, fueron incluidos 53 pacientes con un PEP que fueron atendidos en la red de salud mental de Álava y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- 1- Diagnóstico de Primer Episodio de Psicosis según DSM-IV.
- 2- Tener una edad comprendida entre los 18 y los 40 años.
- 3- Duración de la sintomatología productiva no superior a un año.
- 4- No haber recibido tratamiento antipsicótico previo.

5- No presentar patología orgánica cerebral.

6- No presentar retraso mental según criterios del DSM-IV (CI<70)

7- Entender y firmar el consentimiento informado.

2. POBLACIÓN CONTROL

Se incluyó un grupo control compuesto por 51 voluntarios sanos sin diagnóstico psiquiátrico, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

1- Edad comprendida entre los 18 y los 40 años.

2- Ausencia de diagnóstico psiquiátrico actual o pasado.

3- Ausencia de antecedentes de trastorno psicótico entre los familiares de primer grado.

4- Entender y firmar el consentimiento informado.

Variables e instrumentos de medida:

1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad, sexo, nivel educativo y nivel socioeconómico que se valoró según la clasificación de Hollingshead-Redlich (Hollingshead et al., 1958).

- Antecedentes familiares de primero y/o segundo grado de trastornos psiquiátricos o psicológicos.

- Acontecimientos estresantes o traumas sufridos a lo largo de la vida de cada grupo de pacientes medidos con la Escala de Gravedad de Síntomas del Trastorno por Estrés Postraumático, EGS (Echeburúa et al., 1997).

2. VARIABLES CLÍNICAS

- El diagnóstico fue evaluado mediante la Entrevista Clínica estructurada SCID I-II versión clínica (First et al., 1999) y la Evaluación Integral de Estados Mentales de Riesgo CAARMS (Yung et al., 2005).
- La funcionalidad del paciente fue medida por la Escala Breve de evaluación del Funcionamiento FAST (Rosa et al., 2007).
- La sintomatología clínica se midió mediante la Escala de Síndrome Positivo y Negativo para la Esquizofrenia PANSS (Peralta y Cuesta, 1997), la Escala de Valoración de la Depresión Hamilton (HRS) (Conde y Franch, 1984), la Escala de Manía de Young (YMRS) (Young et al., 1978) y el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo STAI (Spielberger et al., 1970).

3. VARIABLES NEUROCOGNITIVAS

- Test de Fluidez Verbal FAS (Loonstra, 2001).
- Escala intelectual de Wechsler para adultos WAIS-III, sub-tests de Vocabulario, Semejanzas, Dígitos, Clave de Números, Letras y Números (Wechsler, 1977).
- Test de Colores y Palabras Stroop (Golden, 1994),
- Trail Making Test A y B (Lezak, Howieson y Loring, 2004).
- Escala de Memoria de Weschler WMS-III, sub-tests de Textos y Parejas de palabras (Wechsler, 1997).
- Test de Clasificación de Tarjetas Wisconsin (WCST) (Heaton, 1993).

En la Tabla 1 se presentan las escalas incluidas en la batería neuropsicológica y las áreas cognitivas que evalúan dichas escalas.

TABLA 1. Escalas y áreas cognitivas.

| ESCALAS | ÁREAS COGNITIVAS |
|--------------------------------------|---|
| FAS-test | FLUIDEZ VERBAL: Esta prueba mide la facilidad que tiene el sujeto de decir palabras en un tiempo determinado y con una instrucción específica, está relacionada con el dominio del lenguaje y de la memoria semántica. Entre los procesos involucrados se señala la atención, la memoria semántica, la velocidad de procesamiento de la información, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo. Consta de dos sub-puntuaciones, fonológica y semántica. El punto de corte de la normalidad es decir 10 palabras en las fonológicas (sonidos /f/-/a/-/s/) y 15 en la semántica (categoría animales). |
| WAIS-III: Vocabulario (V) | COMPRENSIÓN VERBAL: Refleja el nivel de educación, la capacidad de aprendizaje y el ambiente en el que se desenvuelve el sujeto. Puntuaciones dentro de la normalidad: Pe=8-12. |
| Semejanzas (S) | COMPRENSIÓN VERBAL: Mide la habilidad para seleccionar y verbalizar las relaciones entre dos conceptos, el pensamiento asociativo y la capacidad de abstracción verbal. P. Normalidad: Pe=8-12. |
| Clave de números (CN) | VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO: Evalúa sobre todo la destreza viso-motora, el manejo de lápiz y papel y la capacidad de aprendizaje asociativo. P. Normalidad Pe=8-12. |
| Dígitos (D) | MEMORIA DE TRABAJO: La tarea del sujeto es repetir una serie de dígitos que se le presentan oralmente. Evalúa la atención y la resistencia a la distracción, la memoria auditiva inmediata y la memoria de trabajo. P. Normalidad: Pe=8-12. |
| Letras y Números (L) | MEMORIA DE TRABAJO: Evalúa la memoria auditiva a corto plazo, capacidad de concentración, atención ejecutiva y memoria de trabajo. P. Normalidad: Pe=8-12. |
| Test de colores y palabras de STROOP | ATENCIÓN Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO: Es un test atencional que se encarga de evaluar la habilidad para resistir la interferencia de tipo verbal por lo que es una buena medida de la atención selectiva. En términos básicos, evalúa la capacidad para clasificar información del entorno y reaccionar selectivamente a esa información. Las puntuaciones consideradas normales son PT=35- 65. |
| Trail Making Test (TMT) | ATENCIÓN Y VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO: Esta prueba mide la capacidad del paciente para atender a instrucciones externas, además de la percepción visual, coordinación viso-motora y agilidad mental. Los puntos de corte para considerar que se ha realizado bien la prueba son 42 segundos para la parte A y 92 segundos para la parte B. En esta prueba cuanto mayor sea la puntuación peor es la ejecución. |
| Weschler de memoria (WMS-III) | MEMORIA INMEDIATA Y DEMORADA: Evalúa las diferentes funciones de la memoria a corto y medio plazo. Mide el aprendizaje, la memoria y la memoria de trabajo. De esta escala se han seleccionado dos sub-test: Textos y Pares Verbales que evalúan la memoria auditiva inmediata y demorada. Puntuaciones dentro de la normalidad: Pe=8-12. |
| Wisconsin (WCST) | FUNCIÓN EJECUTIVA: Esta prueba mide la flexibilidad cognitiva del sujeto y su perseverancia. En esta prueba se interpretan las puntuaciones típicas donde la media es 100 y la desviación típica es 15. |

Procedimiento y recogida de datos

CASOS (EMARs y PEPs)

La recogida de datos tuvo lugar siguiendo un protocolo que se aplicó en 4 momentos distintos del estudio, de acuerdo al siguiente plan de visitas:

1. Visita basal: en el momento de inclusión en el estudio se recogieron factores sociodemográficos, antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos o

psicológicos, acontecimientos estresantes o traumas sufridos a lo largo de la vida y variables clínicas de los dos grupos de pacientes.

2. Segunda visita: un mes después de la inclusión de cada paciente en el estudio se recogieron las variables clínicas.
3. Tercera visita: a los seis meses de la inclusión en el estudio se recogieron de nuevo tanto las variables clínicas como las variables neurocognitivas.
4. Cuarta visita: al año de la inclusión del paciente en el estudio se recogieron las variables clínicas.

CONTROLES

La recogida de variables de los sujetos control se realizó únicamente durante la visita basal y en ella se recogieron tanto variables sociodemográficas como neuropsicológicas.

Análisis estadístico de los datos:

Tras la comprobación de los criterios de normalidad de las variables, se realizó la comparación de las variables sociodemográficas entre los tres grupos (EMARs, PEPs y controles), mediante análisis de varianza de un factor (ANOVA) para las variables continuas y pruebas de χ^2 para las variables categóricas. Las variables clínicas basales se compararon entre los grupos EMARs y PEPs mediante test de T-Student para muestras independientes o pruebas χ^2 en función del tipo de variable. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm DT mientras que las variables cualitativas como frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Las pruebas neuropsicológicas se analizaron entre los tres grupos de sujetos realizando análisis de varianza de un factor (ANOVA). Se realizó también un análisis

Post-Hoc con la prueba de Bonferroni para comparar los grupos 2 a 2 en aquellas variables que salieron significativas.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa PASW Statistics 18 y el programa R 2.8.1.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Se ha reclutado un total de 128 personas en este estudio de las cuales 51 son controles sanos, 53 pacientes con un primer episodio de psicosis y 24 pacientes con alto riesgo de psicosis.

Los pacientes con alto riesgo de psicosis pueden clasificarse según la Escala de Evaluación Integral de Estados Mentales de Riesgo CAARMS en tres grupos: grupo vulnerable, grupo de psicosis atenuada y grupo de síntomas psicóticos breves intermitentes y limitados (BLIPS). En la muestra que reclutamos el 43,5% pertenecía al grupo vulnerable, un 52,2% sufría síntomas psicóticos atenuados y tan solo un 4,3% fue incluido en el grupo de psicosis breve intermitente.

A continuación, se presentan los datos sociodemográficos, clínicos (basales y de seguimiento), de funcionalidad y neuropsicológicos de los dos grupos de pacientes.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Con respecto a los datos sociodemográficos, no se encontraron diferencias significativas en función del grupo (EMARs, PEPs y CONTROLES) en las variables sexo, edad, estado civil y nivel de estudios. (Sexo: $\chi^2=1,373$; $p=0,503$; Edad media: $F=1,209$; $p=0,302$; Estado civil: $\chi^2= 0,746$, $p=0,260$; Nivel de estudios: $\chi^2=1,053$, $p=0,201$).

Aunque los controles mostraron un mayor nivel socioeconómico que los pacientes, las diferencias no fueron significativas ($\chi^2= 3,174$, $p=0,529$). Tampoco hubo diferencias entre el grupo de pacientes con un primer episodio de psicosis y los pacientes con alto riesgo.

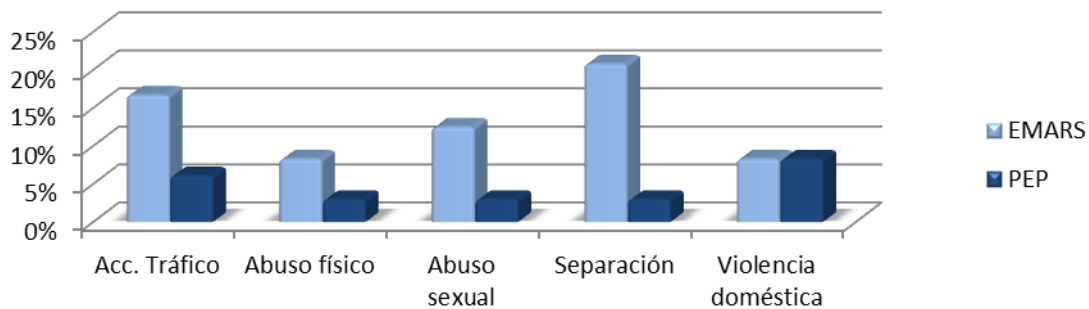
Tabla 2: Variables sociodemográficas en los tres grupos:

| | | EMARs | PEPs | Controles | TOTAL |
|----------------|---------------------|-------------|------------|------------|------------|
| Edad | | 26,35 | 28,25 | 25,59 | |
| Sexo | Hombre | 13 (54,2%) | 36 (67,9%) | 33 (64,7%) | 82 (64,1%) |
| | Mujer | 11 (45,08%) | 17 (32,1%) | 18 (35,3%) | 46 (35,9%) |
| Estado-civil | Soltero | 19 (79,1%) | 41 (77,3%) | 20 (39,2%) | 80 (62,5%) |
| | Casado/Vive pareja | 3 (12,6%) | 2 (3,7%) | 26 (50,9%) | 31(24,2%) |
| | Separado/Divorciado | 2 (8,3%) | 5 (9,5%) | 5 (9,9%) | 12 (9,4%) |
| | Otros | 0 | 5 (9,4%) | 0 | 5 (3,9%) |
| Nivel socioec. | Alto | 2 (8,3%) | 1 (1,9%) | 4 (7,8%) | 7 (5,5%) |
| | Medio-alto | 5 (20,9%) | 19 (35,8%) | 23 (45,1%) | 47 (36,7%) |
| | Medio | 2 (8,3%) | 6 (11,3%) | 11 (21,6%) | 19 (14,8%) |
| | Medio-bajo | 7 (29,2%) | 9 (17%) | 6 (11,8%) | 22 (17,2%) |
| | Bajo | 8 (33,3%) | 18 (34%) | 7 (13,7%) | 33 (25,8%) |
| Nivel estudios | Analfabeto | 0 | 3 (5,7%) | 0 | 3 (2,3%) |
| | ESO | 10 (41,6%) | 19 (35,8%) | 8 (15,7%) | 37 (28,9%) |
| | Bachiller | 4 (16,7%) | 9 (17%) | 8 (15,7%) | 21 (16,4%) |
| | FP | 4 (16,7%) | 15 (28,3%) | 14 (27,5%) | 33 (25,8%) |
| | Universidad | 6 (25%) | 7 (13,2%) | 21 (41,1%) | 34 (26,6%) |

Con respecto al análisis de los antecedentes familiares de psicosis encontramos una mayor proporción de antecedentes familiares de psicosis en la muestra de EMARs (54%) que en la de PEPs (22,6%) ($\chi^2= 7,488$; $p=0,006$).

Por otro lado, encontramos una mayor proporción de acontecimientos traumáticos en los pacientes con alto riesgo que en los primeros episodios de psicosis. No obstante, las diferencias entre los dos grupos no son significativas en ninguno de los acontecimientos traumáticos, aunque si se aprecia una mayor proporción de separaciones en el grupo EMARs ($\chi^2= 4,676$; $p=0,310$). **(Gráfico 1)**

Gráfico 1: Porcentaje de pacientes que han sufrido experiencias traumáticas

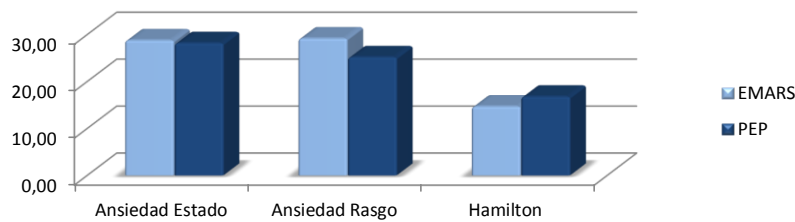


DATOS CLÍNICOS BASALES

Con respecto a los niveles de ansiedad medidos con la escala STAI, encontramos niveles similares tanto de Ansiedad Estado (los factores ambientales que protegen o generan ansiedad) en los dos grupos de pacientes ($t=0,179$, $p=0,858$) como de Ansiedad Rasgo (factor de personalidad que predispone a sufrir o no ansiedad) ($t=1,05$, $p=0,304$).

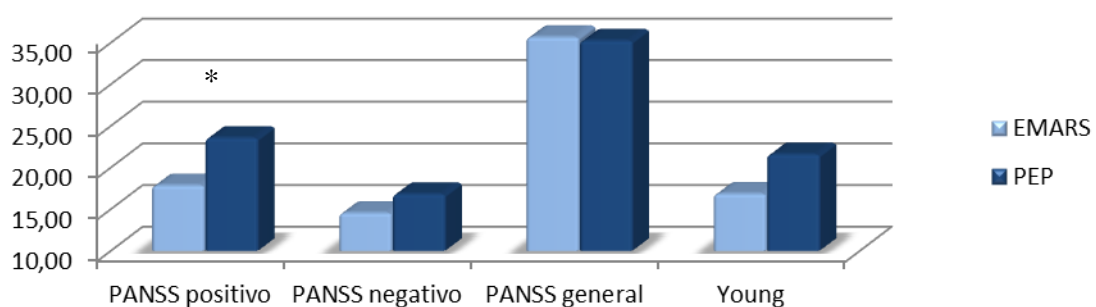
Los niveles de depresión medidos con la escala Hamilton en los dos grupos son leves, sin existir diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes ($t=-1,41$, $p=0,161$). **(Gráfico 2)**.

Gráfico 2: Sintomatología Clínica de los pacientes



De acuerdo a nuestra hipótesis, los PEPs mostraron una mayor sintomatología psicótica positiva (PANSS-P) que los EMARs ($t= -2,88$, $p=0,005$) mientras que no se encontraron diferencias significativas en la sintomatología negativa o general (PANSS-N $t= -1,41$, $p=0,162$, PANSS-G $t=1,62$, $p= 0, 873$). Tampoco se encontraron diferencias entre los dos tipos de pacientes con respecto a los síntomas maníacos (YOUNG $t= -1,29$, $p=0,202$). **(Gráfico 3)**.

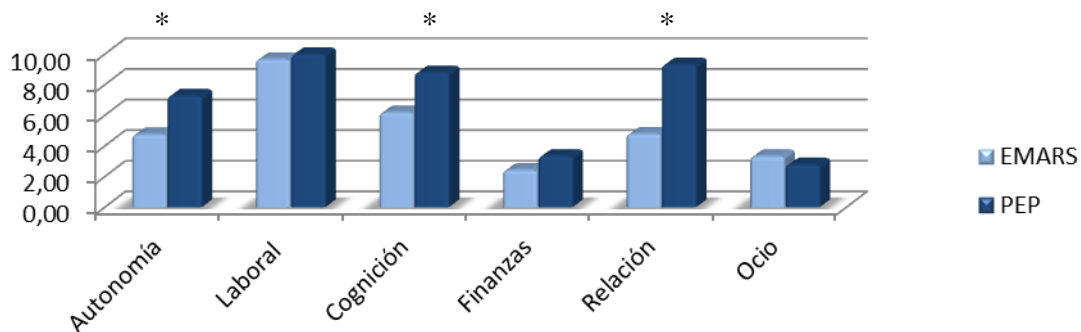
Gráfico 3: Comparación de síntomas psicóticos y maníacos entre PEPs y EMARs



Se utilizó la FAST para medir la funcionalidad en nuestros grupos de pacientes encontrando puntuaciones totales de $30,07 \pm 14,13$ para el grupo EMARs y $42,28 \pm 12,83$ para los PEPs. Además estas diferencias serían significativas entre ambos ($t = -3,336, p = 0,001$).

Cuando se analizaron los diferentes dominios dentro de la funcionalidad se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el dominio de autonomía ($t = -3,107; p = 0,003$), cognición ($t = -3,083; p = 0,003$) y relaciones interpersonales ($t = -4,781; p < 0,001$). En esta escala cuanto mayor es la puntuación mayor dificultad presenta el paciente, por tanto los PEPs presentan peor funcionalidad que los EMARs tanto en la puntuación total como en los dominios descritos anteriormente. **(Gráfico 4).**

Gráfico 4: Comparación de la funcionalidad entre los dos grupos de pacientes.



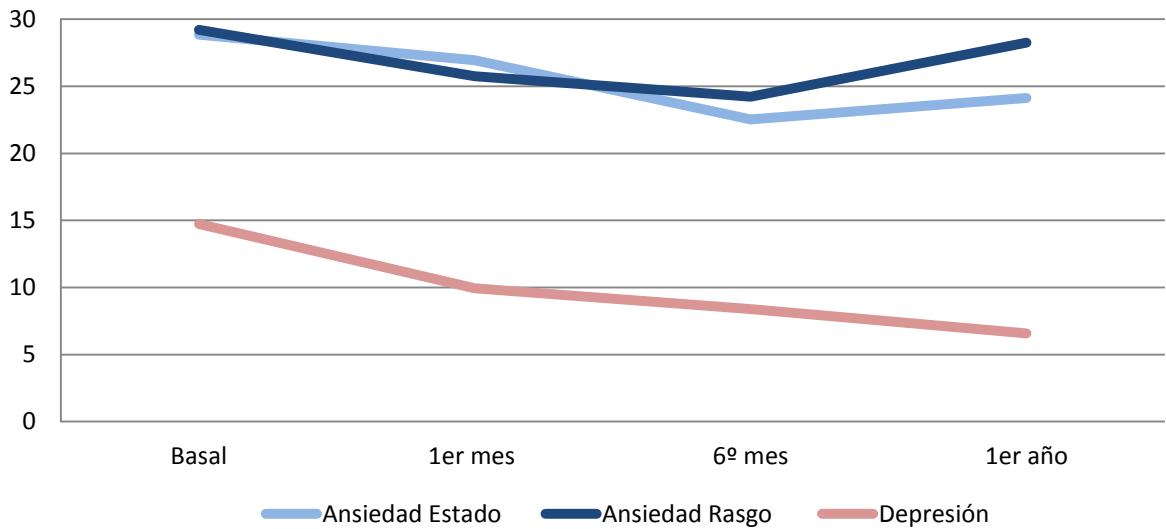
EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES

A) PACIENTES CON ALTO RIESGO DE PSICOSIS

A continuación se presenta un gráfico en el que se puede apreciar que los pacientes EMARs durante los 6 primeros meses de seguimiento muestran un descenso

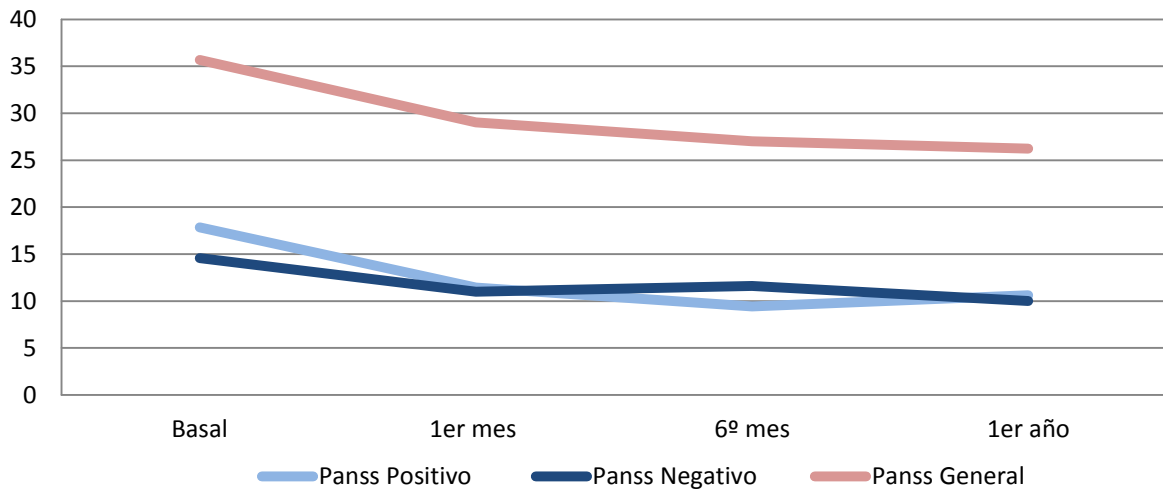
de la sintomatología ansiosa y depresiva, no obstante la sintomatología ansiosa vuelve a tener un repunte al año de seguimiento **(Gráfico 5)**.

Gráfico 5: Evolución de la sintomatología ansiosa y depresiva de los EMARs.



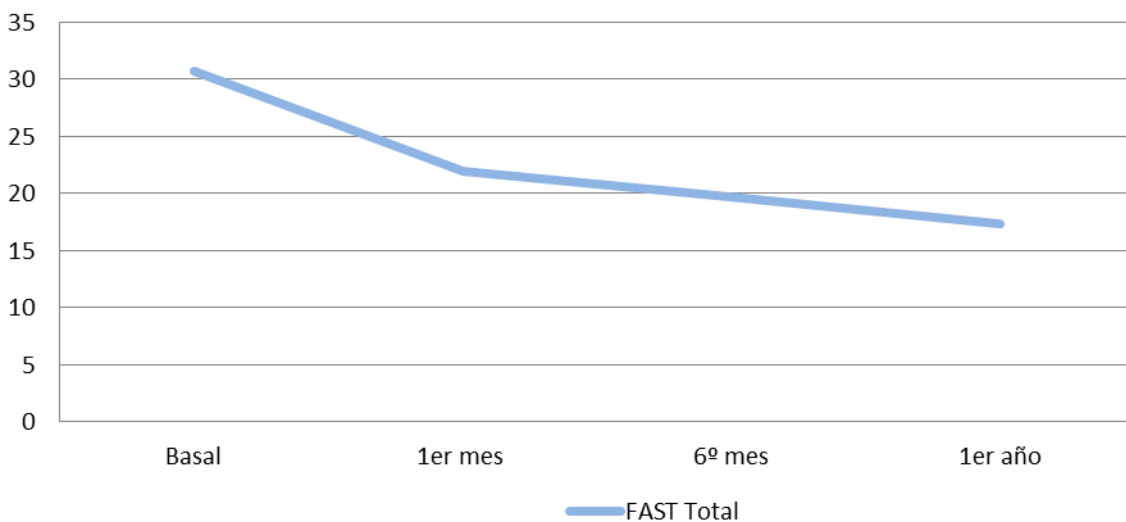
Con respecto a los síntomas psicóticos en el gráfico de evolución se observa un descenso desde el momento basal hasta el primer mes, mientras que en las visitas posteriores y hasta el año de seguimiento hay una tendencia al descenso pero no tan marcada. **(Gráfico 6)**

Gráfico 6: Evolución de la sintomatología psicótica de los EMARs.



Se observa una mejoría en la funcionalidad de los pacientes con alto riesgo de psicosis durante el año de seguimiento, mostrando mejores puntuaciones en la escala FAST. **(Gráfico7)**

Gráfico 7: Evolución funcional de los pacientes EMARs.

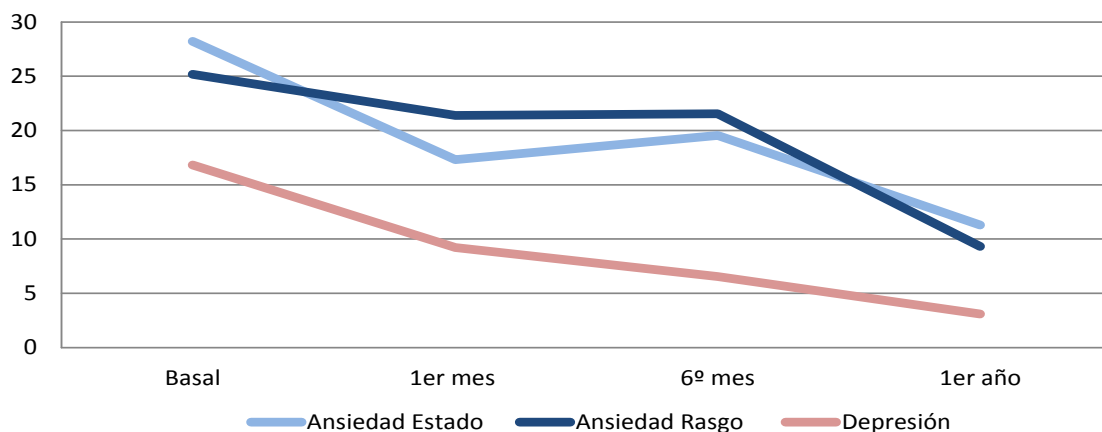


Con respecto a la evolución hacia la psicosis de los pacientes EMARs, encontramos en nuestra muestra que el 25% realiza la transición a un primer episodio psicótico durante el primer año de seguimiento y un 8% son diagnosticados de trastorno límite de personalidad.

PRIMEROS EPISODIOS DE PSICOSIS

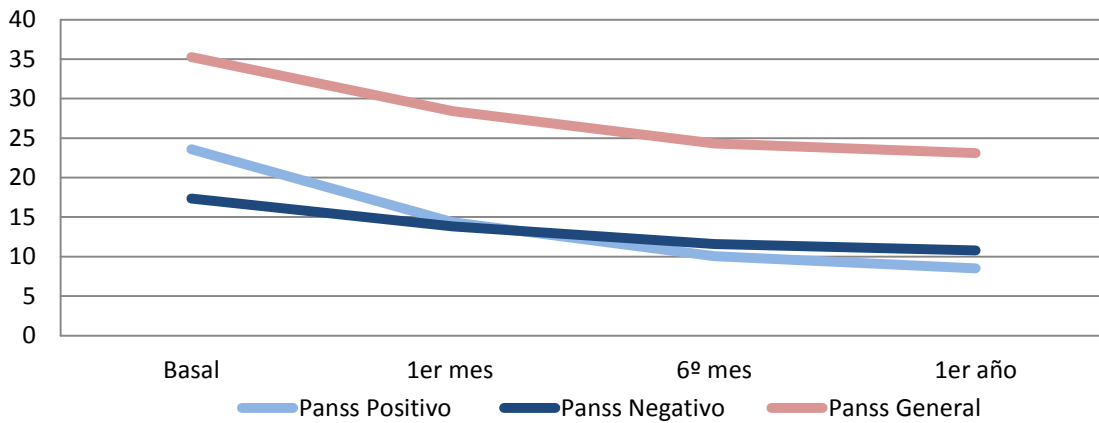
En relación con la evolución de los pacientes con un primer episodio de psicosis durante el primer año de seguimiento, se aprecia un considerable descenso tanto de la ansiedad como de los síntomas depresivos. **(Gráfico8).**

Gráfico 8: Evolución de la sintomatología ansiosa y depresiva de los PEPs.



En cuanto a la sintomatología psicótica de los PEPs tanto positiva, como negativa y general, se observa un marcado descenso durante el primer año de seguimiento. **(Gráfico 9)**

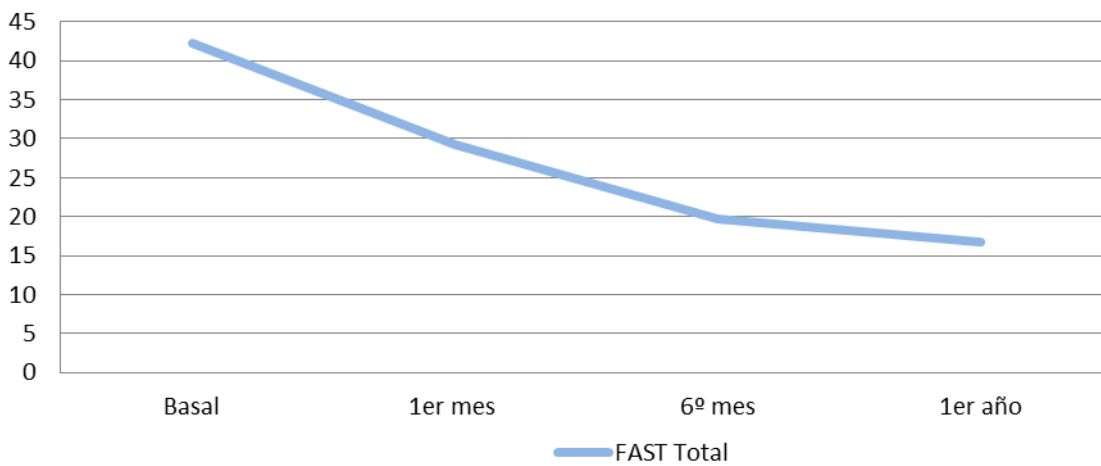
Gráfico 9: Evolución de la sintomatología psicótica en los pacientes PEPs.



Con respecto a la funcionalidad de los pacientes con un primer episodio de psicosis en el siguiente gráfico podemos observar como mejora durante el primer año.

(Gráfico10)

Gráfico 10: Evolución funcional de los pacientes PEPs.

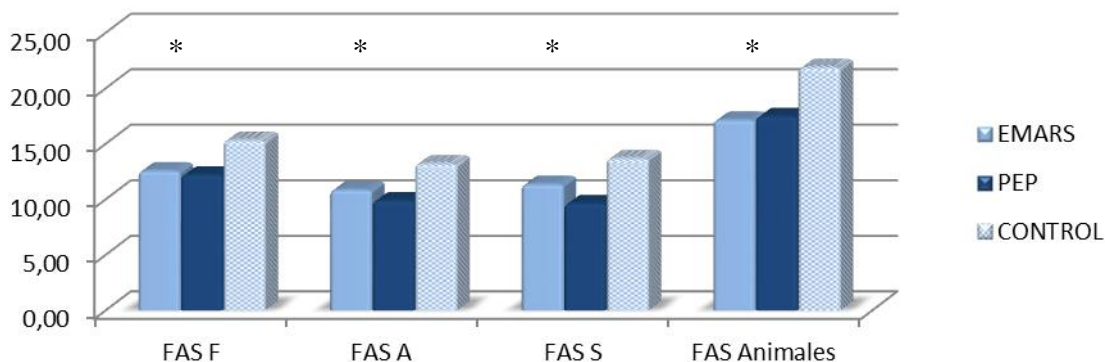


EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

A continuación se analizará el rendimiento cognitivo en la batería neuropsicológica tanto de los pacientes con alto riesgo como de los primeros episodios psicóticos en comparación con los controles.

FAS-test: Cuando se compara el rendimiento entre los tres grupos se observa que los controles tienen una mejor fluidez verbal tanto fonológica (FVF) como semántica (FVS) que los dos grupos de pacientes (Tabla 3). En el análisis post-hoc, los resultados indican que estas diferencias se dan entre controles y PEPs para las pruebas de FVF (F: $p=0,023$, A: $p=0,020$, S: $p=0,001$) y entre controles y ambos grupos de pacientes para la prueba de FVS (Controles-EMARs: $p=0,013$; Controles-PEPs: $p=0,009$). No existen diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en ninguna de estas pruebas. **(Gráfico11)**

Gráfico 11: Rendimiento de los grupos en la FAS.



Con respecto a las puntuaciones medias, los controles se sitúan en una puntuación de 14 en FVF y obtienen puntuaciones superiores a 20 en FVS. Los

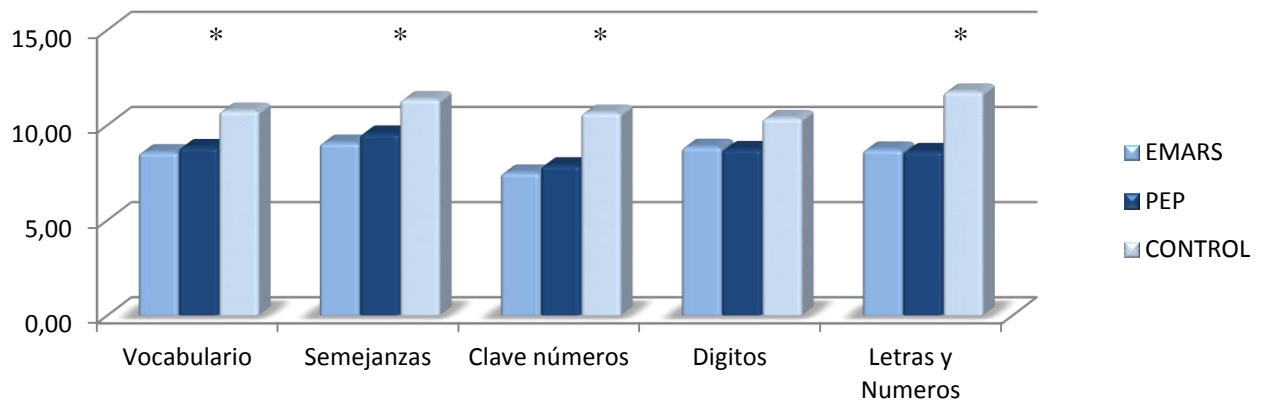
pacientes EMARs superan la prueba con puntuaciones medias de 11,5 en FVF y de 17 en FVS. Por otro lado los pacientes PEPs no llegan a 10 palabras en FVF a pesar de que en FVS realizan un buen rendimiento (media=17,47).

SUBESCALAS DEL WAIS-III: VOCABULARIO (V), SEMEJANZAS (S), CLAVE DE NÚMEROS (CN), DÍGITOS (D) Y LETRAS Y NUÚEMROS (L): En estas pruebas tanto los pacientes EMARs como los PEPs presentan unas puntuaciones escalares medias que a pesar de encontrarse dentro del rango de la normalidad (Pe=8-12) se encuentran en el limite inferior de éste rango y en concreto en CN que puntúan por debajo de la normalidad (EMARs: V= 8,57±3,65, S= 9,07±2,73, CN= 7,50±3,76, D= 8,86±2,77, L= 8,71±3,73; PEPs: V= 8,84±2,73, S= 9,56±3,79, CN= 7,88±3,69, D= 8,74±3,12, L= 8,63±3,93). Los controles por otro lado tienen puntuaciones medias superiores a 10 en todas las escalas (V= 10,75±2,39, S= 11,36±2,83, CN= 10,64±3,63, D= 10,37±3,30, L= 11,76±3,29).

En la tabla 3 se aportan las comparaciones entre los 3 grupos en estas escalas. Tras las comparaciones Post-Hoc encontramos que los controles obtienen significativamente mejores puntuaciones que los dos grupos de pacientes en las pruebas de V (Control-EMARs p= 0,030; Control-PEP p= 0,035), CN (Control-EMARs p= 0,019; Control-PEP p= 0,030) y L (Control-EMARs p= 0,017; Control-PEP p= 0,005). Sin embargo en la prueba de S, los controles obtienen mejores resultados que los EMARs (p= 0,048) pero no existen diferencias significativas con los PEPs (p= 0,109) y tampoco se observan diferencias significativas en ninguna de estas escalas entre los grupos PEPs y EMARs. Con respecto a la prueba de D, no encontramos diferencias significativas entre los tres grupos, a

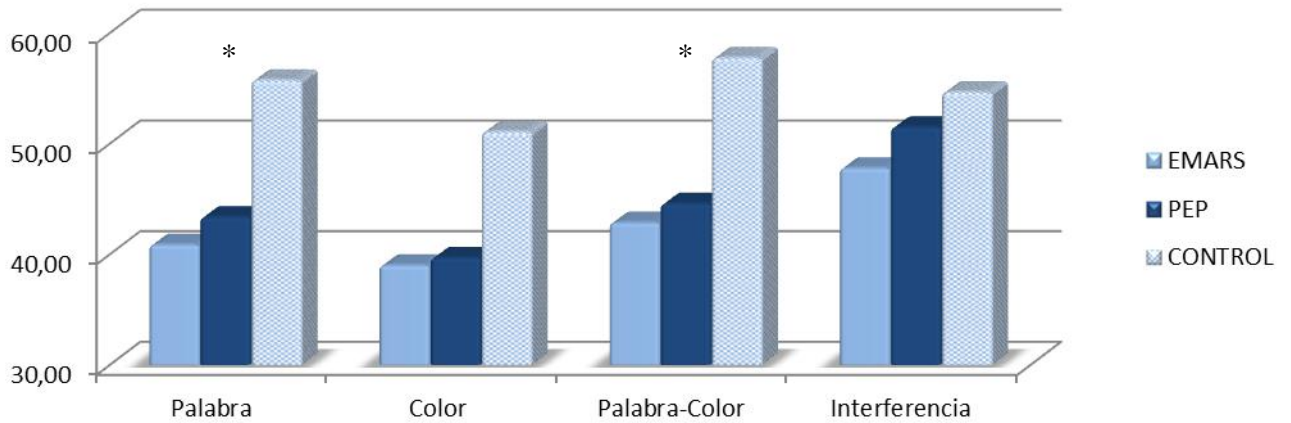
pesar de que el rendimiento de los pacientes es menor que el de los controles ($F=2,438, p= 0,094$). **(Gráfico 12)**

Gráfico 12: Comparación de los tres grupos en las escalas del WAIS-III.



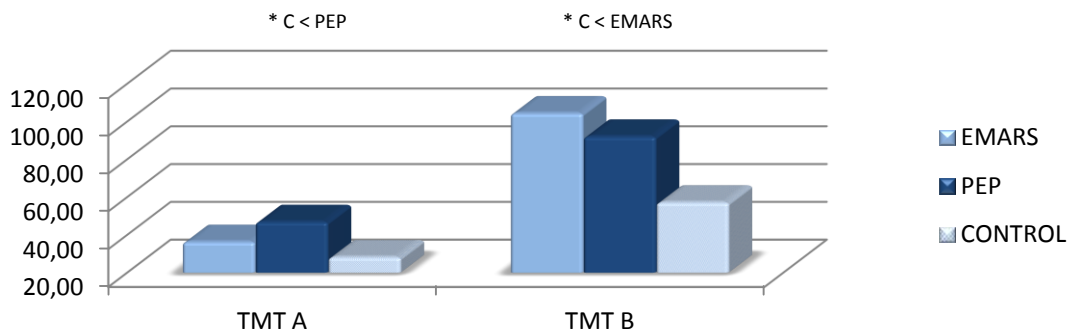
TEST DE PALABRAS Y COLORES STROOP: Se compararon las puntuaciones de las tres pruebas entre los dos tipos de pacientes y los controles sanos (Tabla 3). En la comparación de grupos 2 a 2 se encontró que los controles realizaron las pruebas de palabra (P), color (C) y palabra-color (P-C) sensiblemente mejor que los dos tipos de pacientes (P: Control-EMARs $p= 0,015$; Control-PEP $p= 0,026$; C: Control-EMARs $p= 0,021$; Control-PEP $p= 0,011$, P-C: Control-EMARs $p= 0,035$; Control-PEP $p= 0,037$), entre los cuales no hay diferencias significativas (EMARs-PEPs $p= 0,999$). En cuanto a la Interferencia a pesar de que visualmente los controles la superan mejor que los pacientes, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($F= 2,315, p= 0,106$). **(Gráfico 13)**

Gráfico 13: Rendimiento de pacientes y controles en el Stroop.



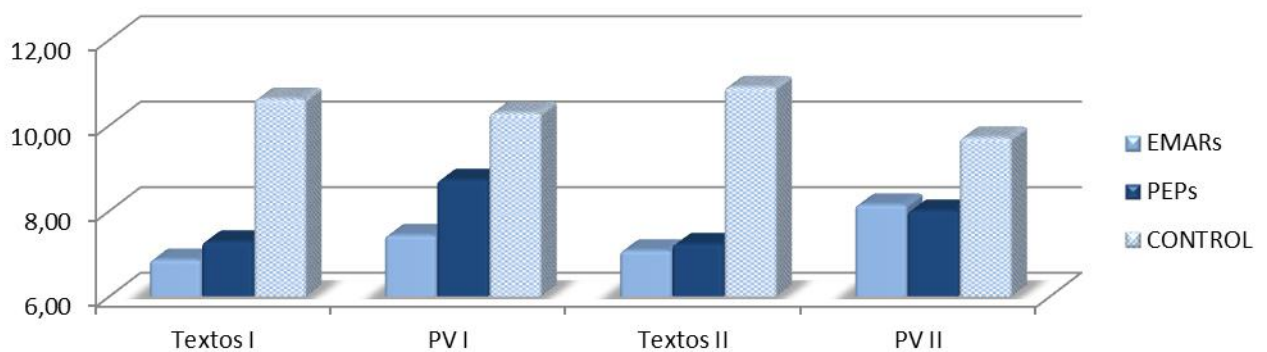
TRAIL MAKING TEST (TMT): Se encuentran diferencias significativas entre los grupos al realizar la Anova (Tabla3). En la primera parte de la prueba (TMT-A) encontramos diferencias significativas entre el tiempo medio realizado por los PEPs (42 segundos) y los controles ($p= 0,001$), no existiendo diferencias significativas entre controles y EMARs (37 segundos) ($p= 0,393$). Sin embargo, en la segunda parte de la prueba (TMT-B), las diferencias serían significativas entre el grupo EMARs y el grupo control ($p= 0,016$), necesitando los EMARs más de 92 segundos para terminar la prueba. En esta prueba no existen diferencias significativas con los PEPs ($p= 0,064$). (Gráfico 14).

Gráfico 14: Comparación de los pacientes y controles en el TMT



ESCALA DE MEMORIA DE WESCHLER (WMS-III), TEXTOS I Y II Y PARES VERBALES I y II: Las puntuaciones escalares de los dos grupos de pacientes tanto en los Textos como en los Pares Verbales se encuentra por debajo del rango de la normalidad ($Pe=8-12$) en la memoria inmediata (Textos I y Pares Verbales I) y en la demorada (Textos II y Pares Verbales II). Únicamente el grupo PEPs muestra puntuaciones dentro de la normalidad en los Pares Verbales I pero situándose en el límite inferior. Los controles obtienen en todas las pruebas puntuaciones superiores a 10 puntos. **(Gráfico15)**

Gráfico 15: Rendimiento de pacientes y controles WMS-III.



Cuando se compara el rendimiento de los tres grupos encontramos diferencias significativas en todas las escalas (Tabla3). A la hora de realizar las comparaciones 2 a 2 en las escalas de Textos tanto en I como en II, los controles difieren en su ejecución de ambos grupos de pacientes (Textos I: Control-EMARs $p<0,001$, Control-PEPs $p= 0,001$; Textos II: Control-EMARs $p=0,001$, Control-PEPs $p= 0,001$). Sin embargo en los Pares Verbales I las diferencias significativas únicamente las encontramos entre el grupo control y EMARs (Control-EMARs $p= 0,045$, Control-PEPs $p= 0,415$) y en los Pares Verbales II entre los controles y los PEPs (Control-EMARs $p=0,105$, Control-PEPs $p= 0,036$).

TEST DE CLASIFICACIÓN DE TARJETAS WISCONSIN (WCST): Se analizaron 4 datos objetivos: categorías completas, intentos para completar la primera categoría, fallos para mantener la actitud y aprender a aprender (Tabla 3). En términos generales, los PEPs completaron un menor número de categorías que los otros dos grupos (Controles-PEPs: $p < 0,001$, PEPs-EMARs: $p = 0,022$) y en aprender a aprender las diferencias se encuentran entre los PEPs y los controles ($p = 0,037$) y finalmente no existen diferencias significativas en el nº de intentos para completar la 1ª categoría ni en los fallos para mantener la actitud.

Tabla 3: Comparación del rendimiento de los tres grupos en la batería neuropsicológica

| PRUEBA | | F | gl | p |
|----------------|--------------------------------------|--------|----|------------------|
| WAIS-III | Vocabulario | 5,448 | 2 | 0,006 |
| | Clave de Números | 5,920 | 2 | 0,004 |
| | Letras y Números | 7,596 | 2 | 0,001 |
| | Semejanza | 4,247 | 2 | 0,018 |
| | Dígitos | 2,438 | 2 | 0,094 |
| STROOP | Palabra | 6,227 | 2 | 0,003 |
| | Color | 4,213 | 2 | 0,018 |
| | Palabra-Color | 5,286 | 2 | 0,007 |
| | Interferencia | 2,315 | 2 | 0,106 |
| TMT | TMT-A | 7,907 | 2 | 0,001 |
| | TMT-B | 5,549 | 2 | 0,006 |
| WECHSLER | Textos I Puntuación total | 12,233 | 2 | <0,001 |
| | Pares verbales I puntuación total | 3,494 | 2 | 0,035 |
| | Pares verbales I curva aprendizaje | 0,236 | 2 | 0,791 |
| | Textos II puntuación total | 11,432 | 2 | <0,001 |
| | Pares verbales II puntuación total | 4,482 | 2 | 0,015 |
| FLUIDEZ VERBAL | FVF - F | 3,540 | 2 | 0,034 |
| | FVF - A | 4,479 | 2 | 0,014 |
| | FVF - S | 8,002 | 2 | 0,001 |
| | FVS - ANIMAL | 7,187 | 2 | 0,001 |
| WISCONSIN | Nº categorías completadas | 10,935 | 2 | <0,001 |
| | Intentos para completar 1ª categoría | 2,258 | 2 | 0,111 |
| | Fallos para mantener la actitud | 0,013 | 2 | 0,987 |
| | Aprender a aprender | 3,510 | 2 | 0,035 |

DISCUSIÓN

En este estudio se comparan las características sociodemográficas, clínicas, de funcionalidad y neuropsicológicas de pacientes EMARS y pacientes diagnosticados de un PEP, así como la evolución de ambos grupos de pacientes, con el objetivo de conocer los factores que acompañan a las fases previas de la psicosis.

Determinados factores tales como la edad o el consumo de sustancias (Linscott y van Os, 2013), así como los antecedentes familiares o acontecimientos traumáticos a lo largo de la vida (Mason et al., 2004), han sido descritos en la literatura como factores de riesgo predictores de las experiencias psicóticas atenuadas. Estas mismas variables se encuentran también en el grupo de pacientes que ya ha desarrollado la psicosis, lo que apoya la idea de continuidad entre los rasgos subclínicos de los pacientes con alto riesgo de psicosis y los rasgos clínicos de la psicosis (Kelleher y Cannon, 2011). De hecho, en nuestro estudio ambos grupos presentan estos factores, no habiendo diferencias significativas entre ellos a excepción de los antecedentes familiares, dónde los EMARs presentan una mayor proporción que los PEPs.

Con respecto a las variables clínicas, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de pacientes, excepto en la sintomatología psicótica positiva, donde los PEPs tienen mayores síntomas psicóticos positivos que el grupo EMARs. Asimismo, tanto la evolución clínica como funcional de los dos grupos de pacientes es similar a lo largo del primer año de seguimiento, a excepción de la sintomatología ansiosa que en el grupo EMARs desciende durante los 6 primeros meses y a partir del sexto mes vuelve a aumentar hasta el año de seguimiento. Estos resultados indican que los síntomas clínicos que muestran los pacientes con un estado mental de alto riesgo, son lo suficientemente elevados como para no diferir significativamente de la sintomatología

presente en un paciente que ya ha tenido un primer brote psicótico y que está siendo tratado por ello. Además, es importante señalar que en concordancia con estudios previos, el grupo más prevalente en nuestra muestra de pacientes EMARs según las puntuaciones obtenidas en la escala CAARMS correspondería al segundo grupo, pacientes con síntomas psicóticos atenuados (Fusar-Poli et al., 2002; Lemos-Giráldez et al., 2009) y que un 25% de pacientes con EMARs desarrollan un episodio psicótico durante el primer año de seguimiento (Fusar-Poli et al., 2012). Aunque algunos estudios encuentran tasas de transición a la psicosis mayores, otros sin embargo hablan de una disminución en las éstas (Haroun et al., 2006), planteando por tanto la necesidad de investigar y analizar ese porcentaje de pacientes con EMARs que no desarrolla psicosis.

Por otra parte, en los últimos tiempos ha cobrado especial relevancia la evaluación del deterioro funcional en las primeras fases de la psicosis, ya que además de ser un importante factor de riesgo para la cronicidad de la patología permite identificar tratamientos más eficaces (Niendam et al., 2007; Mason et al., 2004). Uno de nuestros hallazgos es que aunque ambos grupos de pacientes presentan deterioro en la funcionalidad, los PEPs presentan dificultades significativamente mayores en las áreas de autonomía, cognición y relaciones interpersonales en comparación con los pacientes EMARs. El hecho de que los pacientes con alto riesgo de psicosis no tengan la funcionalidad tan deteriorada, nos indica la importancia de una intervención precoz en esta patología, esto es, antes de que el curso de la enfermedad empeore precipitando el primer episodio psicótico. De hecho, se ha demostrado que en la evolución de un PEP no siempre existe una mejoría de la funcionalidad asociada a la remisión de la sintomatología psicótica, sino que en muchos casos estas dificultades

persisten y muestran un deterioro funcional a pesar de la recuperación sintomatológica (Menezes et al, 2009).

Los déficits neurocognitivos también han sido identificados como una característica esencial de la psicosis (Kraepelin, 1981) destacándose como una manifestación central de la fisiopatología del trastorno (van Os et al., 2010). En nuestras hipótesis planteadas con respecto a las diferencias cognitivas entre los tres grupos, encontramos que el grupo PEPs y el EMARs únicamente difieren significativamente en una de las puntuaciones de la escala WCST, nº de categorías completadas. Con estos resultados de funcionamiento cognitivo tan similares entre ambos grupos se podría afirmar que los individuos con alto riesgo de psicosis también comparten ciertas características fenotípicas cognitivas con los sujetos que progresan hacia la psicosis (Niendam et al., 2007).

En la comparación del funcionamiento cognitivo entre los PEPs y los controles, encontramos diferencias en la mayoría de los dominios cognitivos, concretamente en las áreas de Fluidez Verbal, Función ejecutiva, Atención/Velocidad de procesamiento y en Memoria auditiva inmediata/demorada. En la literatura, a pesar de la controversia en cuanto a delimitar los déficits cognitivos en pacientes con un PEP, las diferencias más notables se señalan en Memoria, Lenguaje, Procesamiento psicomotor y Atención (Addington y cols., 2005). Por otro lado dentro del grupo EMARs encontramos que las áreas en las que más difieren en su ejecución con respecto al grupo control son Comprensión verbal, Atención/Velocidad de procesamiento y Memoria auditiva inmediata/demorada. Sin embargo, cabe mencionar que en las áreas de Fluidez verbal y Memoria de trabajo se encuentra una tendencia hacia el déficit en comparación con los controles, ya que en algunas de las sub-escalas que se incluyen dentro de cada una

de estas dos áreas, encontramos diferencias cognitivas con los controles. Un estudio realizado por Fusar-Poli y colaboradores en 2012 en el que se comparó el rendimiento cognitivo de EMARs con el de controles, asoció la transición a la psicosis con déficits precisamente en Fluidez verbal y Memoria de trabajo, por lo que quizás encontrar tan solo una tendencia en nuestros resultados podría estar explicado por los falsos positivos que se encontrarían dentro de nuestra muestra EMARs, ya que tan solo una cuarta parte de ellos realiza la transición a la psicosis tras un año de seguimiento.

Aunque este estudio ofrece un análisis de varios factores para la detección temprana de los pacientes con alto riesgo de desarrollar psicosis, los resultados deben interpretarse con cautela por el reducido tamaño de la muestra. Esto es debido al número limitado de pacientes con criterios diagnósticos de EMARs que acude a los centros de tratamiento, así como a la dificultad de detectar a este tipo de pacientes que aún no han desarrollado la psicosis. Cabe señalar que la pequeña muestra de pacientes que realizan la transición a la psicosis impide por el momento la investigación de los factores de mayor riesgo implicados en ella. Otra de las limitaciones de este tipo de investigaciones con diseño longitudinal es la pérdida de sujetos durante el seguimiento. A pesar de que ésta se intentó minimizar estando en contacto con los psiquiatras que realizaban su seguimiento ambulatorio, de la muestra inicial reclutada se perdieron 14 pacientes (10-PEPs; 4-EMARs) antes de llegar al año de seguimiento. La realización de estudios futuros con un mayor tamaño muestral permitiría un análisis más exhaustivo y concluyente al respecto plateándonos identificar los factores asociados a la transición y los asociados a la no transición. Todo ello con el objetivo de diseñar estrategias de intervención precoz efectivas que mejoren el pronóstico y la calidad de vida de esta población de pacientes.

CONCLUSIONES

Los pacientes que presentan estados mentales de alto riesgo tienen un patrón muy similar al de los pacientes que han sufrido un primer episodio psicótico, tanto en lo que respecta a la sintomatología clínica como a la neurocognición. Una de las diferencias más relevantes encontradas se da en la funcionalidad que se revela más deteriorada en los PEPs, poniendo de manifiesto las graves dificultades en el funcionamiento que conlleva la enfermedad y la importancia de la detección e intervención tempranas con el fin de mejorar el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78(1), 35-43
- Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. (2009). *Guía de Práctica Clínica (GPC) "Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente"*. Ministerio de Sanidad: Madrid.
- Altshuler, L.L., Ventura, J., van Gorp, W.G., Green, M.F., Theberge, D.C., Mintz, J. (2004) Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*. 15, 56(8), 560-9.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.

- Bertolote, J. McGorry, P., (2005). Early Intervention and Recovery for Young People with Early Psychosis: Consensus Statement. *British Journal of Psychiatry*, 187(48), 16-119.

- Barnes, T.R., Leeson, V.C., Mutsatsa, S.H., Watt, H.C., Hutton, S.B., y Joyce, E.M. (2008). Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 193, 203-9.

- Bozikas, V.P., Andreou, C. (2011). Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Australian and New Zealand Psychiatry*, 45(2), 93-108.

- Brewer, W.J., Wood, S.J., Phillips, L.J., Francey, S.M., Pantelis, C., Yung, A.R., Cornblatt, B., McGorry, P.D. (2006). Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts: a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 538-555.

- Conde, V., Franch, J.L. (1984). Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología de los trastornos angustiosos y depresivos. Madrid: Upjohn SA.

- Echeburúa, E., Corral, P., Amor, P.J., Zubizarreta, I., y Sarasua, B. (1997). Escala de gravedad de síntomas del trastorno de estrés postraumático: propiedades psicométricas. *Análisis y Modificación de Conducta*, 23, 503-526.

- First, M.B., Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., y Gibbon, M. (1999). *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV*, Versión Clínica (SCID-I-VC). Barcelona: Masson

- First, M.B., Gibbon, M., Spitzer, R.L., Williams, J.B.W. & Benjamin, L.S. (1999). *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de Personalidad del Eje II del DSM-IV*. Barcelona: Masson

- Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., Taylor, M.J., Bonoldi, I., Carpenter, W.T., Yung, A.R., y McGuire, P. (2013). At Risk for Schizophrenic or Affective Psychoses? A Meta-Analysis of DSM/ICD Diagnostic Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Schizophrenia Bulletin*, 39, 923-932.

- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., y McGuire, P. (2012). Predicting psychosis: metaanalysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69, 220- 229.

- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A. R., Howes, O., Stieglitz, R. D., Vita, A., Mc- Guire, P., y Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 69, 562-571.

- Golden, C. J. (1994). *Stroop. Test de Colores y Palabras*. Madrid: TEA Ediciones.

- Häfner, H., y An Der Heiden, W. (1999). The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: The ABC and WHO studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(SUPPL. 4), IV14-IV26.

- Haroun, N., Dunn, L., Haroun, A., Cadenhead, K.S. (2006). Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1),166-78.

- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., y Curtiss, G. (1993). *Wisconsin card sorting test manual (revised and expanded)*. Odessa, FL: PAR Psychological Assessment Resources.

- Hollingshead, A.B., y REDLICH, F.C. (1958). *Social Class and Mental Illness: A Community Study*. New York John Wiley & Sons.

- Jaffee, S.R., y Price, T.S. (2007). Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Molecular Psychiatry* 12, 432-42.

- Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H.U., Werbeloff, N., Weiser, M., Lataster, T., y van Os, J. (2012). Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychological Medicine*, 20, 1-15.

- Kelleher, I., y Cannon, M. (2011). Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psychological Medicine*, 41, 1-6.

- Kraepelin, E. (1981). New York, NY: Scholar's Facsimiles and Reprints. *Clinical Psychiatry*.

- Lemos-Giráldez, S., Vallina-Fernández, O., Fernández-Iglesias, P., Vallejo-Seco, G., Fonseca-Pedrero, E., Paíno-Piñeiro, M., Sierra-Baigrie, S., García-Pelayo, P., Pedrejón-Molino, C., Alonso-Bada, S., Gutiérrez-Pérez, A., y Ortega-Ferrández, J.A. (2009). Symptomatic and functional outcome in youth at ultra-high risk for psychosis: A longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 115, 121-129.

- Lewis, C.M., Levinson, D.F., y Wise L.H. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 73, 34-48.

- Lezak, M.D., Howieson, D.B. y Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment (4th Ed)*. New York: Oxford University Press.

- Linscott, R. J., y van Os, J. (2013). An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in

children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine*, 43, 1133-1149.

- Loonstra, A.S., Tarlow, A.R., y Sellers, A.H. (2001) *COWAT metanorms across age, education, and gender*. *Applied Neuropsychology*, 8, 161-166.

- Mason, O., Startupb, M., Halpinc, S., Schalld, U., Conrade, A., y Carr, V. (2004). Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states. *Schizophrenia Research*, 71, 227- 237.

- McGlashan, T.H., Zipursky, R.B., Perkins, D., Addington, J., Miller, T., Woods, S.W., Hawkins, K.A., Hoffman, R.E., Preda, A., Epstein, I., Addington, D., Lindborg, S., Trzaskoma, Q., Tohen, M., y Breier, A. (2006). Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 163, 790-799.

- Menezes, N.M., Malla, A.M., Norman, R.M, Archie, S., Roy, P., y Zipursky, R.B. (2009). A multi-site Canadian perspective: examining the functional outcome from first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinava*; 120: 138-146.

- Ministero de Salud Italiano. (2007). *Gli interventi precoci nella schizofrenia*. Sistema nazionale per le linee guida. Direzione generale della programmazione del Ministero dellasalute.

- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2009) *Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update)*. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence.

- Niendam, T.A., Bearden, C.E., Zinberg, J., Johnson, J.K., O'Brien, M., y Cannon, T.D. (2007). The Course of Neurocognition and Social Functioning in Individuals at Ultra High Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 772-781.

- Nordentoft, M., Thorup, A., Petersen, L., Ohlenschlaeger, J., Melau, M., Christensen, TØ., Krarup, G., Jørgensen, P., y Jeppesen, P. (2006). Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophrenia Reserch*, 83, 29-40.

- 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., y Lönnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 64, 19-28.

- Peralta, V., y Cuesta, M. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANNS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurología, Psiquiatría y Ciencias afines*, 22, 171-7.

- Rosa, A.R., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J.L., Kapczinski, F., Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology Ment Health*, 3, 5.

- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R.K., Heinimaa, M., Linszen, D., Dingemans, P., Birchwood, M., Patterson, P., Juckel, G., Heinz, A., Morrison, A., Lewis, S., von Reventlow, H.G., Klosterkötter, J. (2010). Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 241-51

- Simon, A.E., y Umbricht, D. (2010). High remission rates from an initial ultra-high risk state for psychosis. *Schizophrenia Research*, 116(2-3),168-72.

- Spielberger, C.D., Gorsuch, R. y Lushene, R. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist.

- Vallina, O., Lemos, S., y Fernández, P. (2012). Intervención temprana en psicosis: Un nuevo marco y oportunidad para la prevención de la psicosis. En M. A. Castejón Bellmunt & R. San Martín Ontoria (Eds.), *Informe del estado actual de la prevención de la salud mental* (pp. 47-83). Madrid: Centro de Rehabilitación Laboral "San Blas"

- van Os, J., Kenis, G., y Rutten, B.P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468, 203-212.

- van Os, J., Rutten, B.P., y Poulton, R. (2008) Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Review of Epidemiological Findings and Future Directions. *Schizophrenia Bulletin*, 34, 1066-1082.

- Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale, third ed. (Administration and Scoring Manual). San Antonio, TX, USA: The Psychological Corporation.

- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale-Third Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133, 429-35.

- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., y Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis-the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS). *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 964-971.

- Yung, A., y Yuen, P.(2005). Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Australian & New Zeland Journal of Psychiatry*, 39, 964-971.

- Zubin, J., y Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view for schizophrenia.

Journal of Abnormal Psychology, 86, 103-126.