

Estados clínicos de alto riesgo para esquizofrenia y otras formas de psicosis: una breve revisión.

High risk clinical states for schizophrenia and other forms of psychosis: A brief review.

Santiago A.S. Cabrera ^{1,2,a}, Chantal Michel ^{3,b}, Lizardo Cruzado ^{1,2,a}

RESUMEN

La esquizofrenia y cuadros psicóticos relacionados son trastornos complejos que generalmente emergen en el período de transición de la adolescencia hacia la adultez, por lo que sus consecuencias pueden ser deletéreas y producir un alto número de años de vida perdidos por discapacidad. Un importante factor pronóstico es el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el inicio del tratamiento farmacológico, por lo que la detección temprana de la enfermedad es factor imprescindible. En esta revisión se examinan aspectos históricos, neurobiológicos y concepciones acerca de los estadios clínicos de alto riesgo para el desarrollo de esquizofrenia. En el ámbito de predicción clínica se presentan el modelo de los “síntomas básicos” de Huber y Gross, y el modelo de “criterios de riesgo ultra alto para esquizofrenia” de Mc Gorry y colaboradores. Se revisan los debates y resultados de abordajes tanto farmacológicos como psicoterapéuticos y se subraya claramente la necesidad de utilizar protocolos de detección de las fases preclínicas de esquizofrenia y otras psicosis en nuestro país.

PALABRAS CLAVE: Esquizofrenia, espectro esquizofrénico, trastornos psicóticos, diagnóstico precoz.

SUMMARY

Schizophrenia and related psychotic conditions are complex disorders that generally emerge during the transition from adolescence to adulthood, so that their consequences may be deleterious and produce a high number of years of life lost due to disability. An important prognostic factor is the time elapsed between the onset of the disease and the beginning of pharmacological treatment, reason for which the early detection of the disease is an essential factor. This review examines historical aspects, neurobiological findings and conceptions about the high risk clinical stages for the development of schizophrenia. In the field of clinical prediction, Huber and Gross' “basic symptoms” model, and Mc Gorry et al's “ultrahigh risk criteria for schizophrenia” model are presented. Debates about and results of both pharmacological and psychotherapeutic approaches are examined and the need to utilize detection protocols of the preclinical phases of schizophrenia and other psychoses in our country is strongly emphasized.

KEY WORDS: Schizophrenia, schizophrenic spectrum, psychotic disorders, early diagnosis.

¹ Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado-Hideyo Noguchi. Lima, Perú.

² Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry, University of Bern. Berna, Suiza

^a Psiquiatra; ^b PhD in Psychological Sciences.

INTRODUCCIÓN

Las descripciones de los estadios prodrómicos de las psicosis están presentes ya en las páginas de los textos clásicos de psiquiatría. Un ejemplo lo tenemos en Emil Kraepelin, quien menciona que: “el curso general de la demencia precoz es muy variable (...) hay casos en los que muy lenta e insidiosamente se origina un cambio en la personalidad, externamente no muy llamativo aunque, sin embargo, muy profundo (...)”(1).

Sabemos que la psicosis por excelencia, la esquizofrenia, es un trastorno crónico, incapacitante, de altos costos económicos, de frecuente mal pronóstico e incluso generador de incremento de la mortalidad (2–7). Se calcula que afecta al 3-4/1000 de la población mundial (8) y es actualmente la octava causa de años perdidos de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para el grupo etario de 15-44 años (9). Otros tipos de psicosis tienen tasas de discapacidad similares. Por ejemplo, un estudio multinacional encontró que la presencia de formas activas de psicosis era la tercera causa de discapacidad general, por encima de la paraplejía y ceguera (10). Del mismo modo, al evaluarse su tasa de dependencia, se ha catalogado a la esquizofrenia como de dependencia funcional alta, el nivel máximo, pues requiere cuidados diarios y cercanos (11).

Actualmente los tratamientos biológicos para estos cuadros, si bien efectivos, han llegado a una meseta en su camino de desarrollo, y no arrojan más alternativas de tratamiento. Por ejemplo, se ha estudiado la esquizofrenia como una alteración a nivel glutamatergico (12). Según esta hipótesis, una disfunción del receptor glutamatergico NMDA explicaría tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia; específicamente estos últimos son los que causan mayor disfuncionalidad al paciente, y para los que las medidas terapéuticas efectivas son escasas. Ahora bien, los ensayos clínicos que se han hecho con fármacos que actúan a este nivel han fallado repetidamente. Se teoriza que esto podría deberse a que cuando ya se instauró la esquizofrenia, el receptor deficiente ya habría dejado de ser susceptible a la reparación por un fármaco. Sobre si podría o no funcionar antes que se instauren los síntomas, solo se podrá saber con ensayos clínicos en pacientes con estados iniciales de la enfermedad (12-15).

La importancia del estudio de los estados iniciales de las psicosis es entendible también desde el concepto

de duración de psicosis no tratada (DPNT). La DPNT puede ser definida como el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma psicótico hasta el inicio de tratamiento antipsicótico adecuado. A más tiempo transcurrido, la posibilidad de recuperarse es menor. Estudios sólidos como el meta-análisis de Lieberman (16) o la revisión sistemática hecha por Marshall et al., (17), dan fe de la validez que tiene este marcador para predecir resultados adversos como la severidad de síntomas, el funcionamiento general y social y otros. Según esto entonces, el tratamiento oportuno del paciente reduciría la DPNT y por ende mejoraría el pronóstico del paciente psicótico.

Por último, diversos estudios han demostrado que la intervención temprana en cuadros psicóticos es menos costosa (entre 1/2 y 1/3 de lo usual), en comparación a los servicios usuales de salud mental pública estudiados, y tiene mejores resultados en un amplio espectro de eventos, desde funcionamiento vocacional y social hasta tasa de rehospitalización y recaídas (18-20). Dada estas circunstancias y la reciente consideración exploratoria en las clasificaciones internacionales de trastornos psiquiátricos, presentamos el siguiente artículo de revisión sobre los estados clínicos de riesgo para psicosis.

¿Qué son los estados clínicos de alto riesgo para psicosis?

Definiciones

En medicina se puede reconocer tres fases en cualquier enfermedad: fase premórbida, donde no hay síntomas; fase prodrómica, donde los síntomas aparecen y se van incrementando, y finalmente la presencia total o completa de una enfermedad. El pródromo (del griego *prodromos*, que precede) es entonces una etapa intermedia entre la ausencia completa de síntomas y el inicio del cuadro.

Una característica importante de las enfermedades mentales es lo prolongado del curso del cuadro clínico, especialmente en las psicosis, donde su evolución puede durar muchos años. Este hecho tiene dos consecuencias importantes: que el clínico sea susceptible a detectar falsos positivos, esto es, pacientes con síntomas prodrómicos que no llegarán a desarrollar nunca un cuadro psicótico; o que se diagnostique como “sanos” a pacientes que años después van a desarrollar cuadros severos de psicosis, fenómeno conocido como de “falsos-falso negativo”. Para evitar estos etiquetajes diagnósticos erróneos,

en vez de hablar de “pródromos”, se prefiere usar el término “estados clínicos de alto riesgo” (ECAR) (21). Haciendo una analogía, se podría decir que el ECAR es lo que el dolor de pecho es al infarto de miocardio: una condición que requiere diagnóstico y tratamiento, y que podría en efecto significar un infarto de miocardio, pero que podría representar también otras condiciones: tromboembolismo pulmonar, reflujo gastroesofágico, neumotórax, etcétera (22).

Historia

“La historia de la esquizofrenia es la historia de las psicosis en general”, advierte Germán Berríos en su libro “Historia de la Psiquiatría Clínica” (23). Múltiples términos históricos como locura, alienación, insania, vesania, y otros más podrían ser entendidos hoy como precursores del concepto de esquizofrenia. No obstante, el mal tiene una fecha de nacimiento, y es en 1911 cuando Eugen Bleuler la describe y bautiza como tal en “La demencia precoz o el grupo de las esquizofrenias” (24).

Bleuler afirmó en su momento que existía una variante de esquizofrenia, la esquizofrenia latente, que se caracterizaba por síntomas ocultos pero que luego se manifestaría con exacerbaciones floridas y completas. Kraepelin, en Alemania, hizo descripciones detalladas de los estados iniciales de la por él llamada “demencia precoz”, así, describió un deterioro inicial del funcionamiento en el individuo, de la personalidad y de la atención inicial, en algunos casos reversible (1).

Ernst Kretschmer enriqueció la discusión al detallar posteriormente la secuencia leptosomía/esquizotimia, en la cual las personas con ciertas características constitucionales (leptosomía) estaban relacionadas a rasgos de personalidad conocidos como esquizotimia, forma atenuada de la esquizoidia. Propuso un paralelo con la esquizofrenia, en el sentido que ambas comparten fenómenos psicológicos como la “buena escindibilidad” -la capacidad para acomodar en la conciencia varias series paralelas separadas de vivencias y procesos mentales, y hacer funcionar a la vez varias intenciones parciales independientes- (25).

En el año 1958 Klaus Conrad describió observaciones clínicas hechas de forma retrospectiva sobre soldados alemanes esquizofrénicos durante la Segunda Guerra Mundial. Él llamó “esquizofrenia incipiente” o “iniciante” a los pródromos esquizofrénicos y describió estadios previos a la psicosis esquizofrénica, a los que

denominó, en forma secuencial: “trema”, “apofanía”, y luego “apocalipsis”(26). Intentos importantes para describir fenomenológicamente e incluso intervenir en los pródromos, se hicieron en otras partes del mundo como en Estados Unidos de América, con los trabajos de Harry Stack Sullivan, descripciones en Francia de Henry Ey y el importante grupo de trabajo de Gerd Huber y Gisela Gross en Bonn, con un número alto de pacientes y una cohorte de más de 20 años de seguimiento, -a la que volveremos luego en este artículo- (27).

Respecto a las clasificaciones diagnósticas, podemos mencionar que la CIE-9 contenía la categoría bleuleriana de “esquizofrenia latente” (28). Luego la CIE-10 añadió síntomas del “pródromo esquizofrénico” dentro del grupo de “trastorno esquizotípico” (F21.X) (29), donde se mantiene hasta la actualidad. Su contraparte norteamericana, el DSM, ha tenido cambios en las definiciones hechas en casi todas sus últimas ediciones, incluido el “Síndrome de Psicosis Atenuada” (Attenuated Psychosis Syndrome) que fue incluido en una sección especial de la actual clasificación. Entre estos cambios resalta también la categoría de “pródromo de esquizofrenia” en el DSM-III-R, que constaba de nueve síntomas prodrómicos y/o residuales, que se aunaban a una característica esencial: el deterioro funcional. Esta categoría fue retirada posteriormente.

Aspectos neurobiológicos

Los aspectos neurobiológicos de los ECAR se pueden comprender según cuatro modelos de génesis de las psicosis:

El modelo de esquizotipia de Meehl

De acuerdo con Meehl, la esquizofrenia es producto de una interacción entre genes y medio ambiente (30). Existe, sin embargo, una secuencia por la cual transcurrirán los sujetos con esquizofrenia (gráfico 1); ésta empieza con un defecto genético, un hipotético “esquizogen” que traduce un defecto fenotípico neuronal llamado “hipocrisia”, que según sus raíces griegas significa “diferenciación o discriminación insuficiente”, y se trataría de un conjunto de aberraciones sinápticas. Debido a ella, un grupo de personas padecerá un defecto neurológico complejo al que el autor nombró “esquizotaxia”. Las personas no esquizotácicas no van a desarrollar esquizofrenia. La expresión clínica de la esquizotaxia, a nivel de organización psicológica y de personalidad,

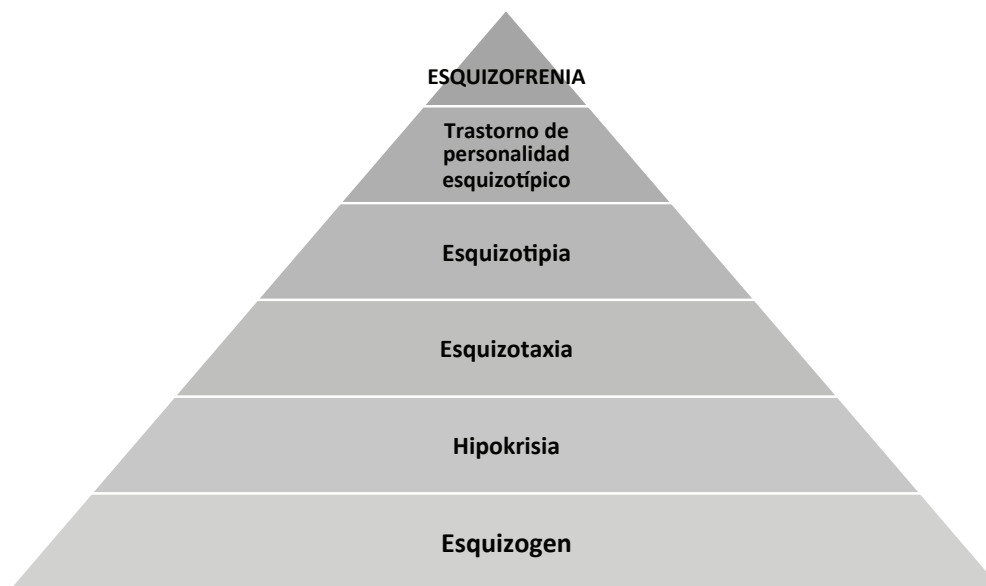


Gráfico 1. El modelo de esquizotaxia de Meehl. Adaptado de Meehl y de Schultze-Lutter de Schultze-Lutter (33,74).

es conocida como esquizotipia. El autor plantea que la exposición de estos sujetos a situaciones de trauma en la niñez u otras experiencias desfavorables en la adultez llevaría a un 10% a desarrollar la enfermedad y plantea un continuo entre esquizotaxia y esquizofrenia, pero a la vez acepta una variación dicotómica entre poseer o no el esquizogen: por esto, algunos autores han llamado a este modelo el “modelo cuasi-dimensional” (31).

La concepción de la esquizotipia ha sido la base para delinear el trastorno esquizotípico, que se encuentra vigente actualmente dentro de las principales clasificaciones diagnósticas (32), y es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia. El modelo de Meehl fue planteado originalmente en el año 1962 (33) y sigue siendo motivo de debate. En una revisión sistemática reciente de Linscott et al., llamó la atención que pese a que la gran mayoría de modelos teóricos propusiera una visión dimensional y no categórica de la esquizofrenia, la clasificación diagnóstica internacional aceptara más bien la tipificación dicotómica (34). Por el contrario, hay una cantidad cada vez mayor de estudios que sustentan la hipótesis del continuo entre la esquizotipia y la esquizofrenia. Así, se ha encontrado de forma repetida similitudes a nivel cognitivo, como alteraciones en la señal de predicción de errores (un marcador neuronal alterado en psicosis tempranas) a nivel frontal y estriatal; y también anomalías estructurales, como disfunción cortical frontal derecha y disminución de volumen a varios niveles (35,36).

El modelo de vulnerabilidad, estrés y afrontamiento

Propuesto inicialmente por Nuechterlein (37), este modelo plantea, a diferencia del anterior, una diferencia cualitativa entre la esquizofrenia y las fases prodrómicas. Fue diseñado en base a estudios longitudinales de diversos y numerosos cuadros psicóticos, e intenta abarcar una mayor cantidad de factores condicionantes. El resultado estaría condicionado por una interacción entre factores protectores y estresores, tanto individuales como ambientales, cada uno con aspectos neurobiológicos propios (gráfico 2). Estos factores de vulnerabilidad están presentes antes, durante y después de las exacerbaciones clínicas, de modo que explican no solo el estado premórbido sino también las recaídas. Vemos entonces que se añade al modelo explicativo habilidades propias del individuo y factores ambientales como mediadores y actores, en una interacción compleja que tiene como consecuencia alteraciones fisiológicas que son también modificables en los llamados estados intermedios, y que van a rematar en los síntomas prodrómicos. El paso a los síntomas psicóticos está también regulado por factores psicosociales que pueden afectar al individuo, por ejemplo: carecer de un círculo de amigos, no conseguir trabajo, etc.

Nuevos factores de protección y de vulnerabilidad que se van estudiando, como por ejemplo el uso de cannabis, se pueden adherir a esta teoría (38). La predisposición de la personalidad esquizotípica propuesta por Meehl tiene también un lugar dentro de esta tesis integradora.

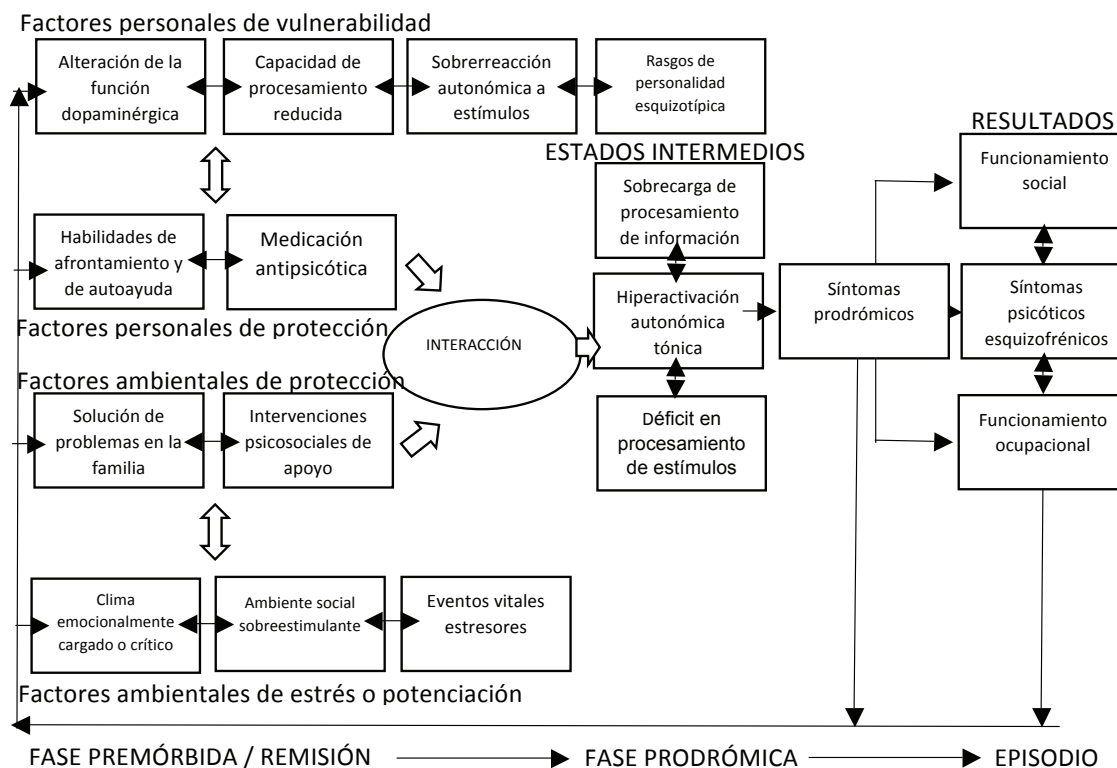


Gráfico 2. El modelo de Vulnerabilidad / Estrés / Afrontamiento de Nuechterlein. Adaptado de Nuechterlein(37).

El modelo del neurodesarrollo

Se podría mencionar como precursores primordiales de este modelo a Kraepelin y a Barbara Fish (39). Pero sus impulsores principales fueron trabajos hechos a fines de los años 1980, como los de Daniel Weinberger (40,41) o de Murray y Lewis (42).

El modelo de neurodesarrollo tiene base en alteraciones morfológicas y estructurales que lesionan a la persona en dos denominados eventos (“two hits”): uno inicial, que se da al nacimiento, y uno posterior, procedente del ambiente (43). Los factores que intervienen en los dos eventos son múltiples e incluyen infecciones, complicaciones del embarazo y el nacimiento y otros estresores de tipo social. Podemos ver que este modelo está relacionado a la vulnerabilidad genética-biológica y a la interacción con el ambiente, descritas en el modelo anterior.

Este modelo tiene aceptación creciente, gracias a hallazgos recientes sobre la aparición desde la infancia de diversas alteraciones fenotípicas y estructurales que se van manifestando progresivamente durante el desarrollo del individuo. Muchas de estas alteraciones han sido codificadas desde el nacimiento por genes defectuosos, aunque son desenmascaradas en el tiempo por procesos complejos como la poda neuronal. Es de

notar que este último fenómeno, que es fisiológico y se da entre la pubertad y la adolescencia, coincide frecuentemente con la edad de inicio de las primeras alteraciones psicopatológicas presentes en las psicosis (44,45)

El modelo de los síntomas básicos

Los síntomas básicos (SB) fueron propuestos por el equipo de Gerd Huber en Bonn, Alemania (46,47). Pueden definirse como alteraciones finas, subclínicas y autopercebidas del ímpetu, la tolerancia al estrés, el afecto, los procesos de pensamiento y lenguaje, de la percepción y la actividad motora, y que son además fenomenológicamente diferenciables de los síntomas psicóticos. Son claramente disímiles de estados mentales conocidos por el paciente desde lo que él considera su yo “normal”. Fueron bautizados como básicos pues se postuló que son la base sobre la cual se desarrollan otras alteraciones presentes en la esquizofrenia.

En la concepción de los síntomas básicos la aparición de la psicosis esquizofrénica tiene un modelo trifásico, es decir, que los síntomas atraviesan progresivamente tres umbrales: umbral de SB no característicos, de SB característicos y finalmente el de síntomas psicóticos de primer rango. Es importante

mencionar que los SB fueron propuestos también como la primera manifestación de un desorden cerebral estructural a nivel cerebral límbico (46). Dada esta predisposición estructural, los pacientes van a discurrir entre estos tres niveles, teniendo en cuenta que al pasar el tercer y último nivel, las probabilidades de remisión son pocas.

En los últimos años se han empezado a desarrollar nuevas investigaciones con el fin de encontrar hallazgos neurobiológicos que expliquen las alteraciones clínicas observadas en los pacientes con SB(47). Diversos estudios han encontrado hallazgos típicos en esta población, de relevancia es, por ejemplo, la presencia de conectividad sináptica aumentada entre la corteza ventral premotora y la corteza cingulada posterior, asociada a la severidad de SB en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia (48). Estos resultados indican que existe en efecto un patrón atípico de activación neuronal en relación con los SB.

Investigando los estados clínicos de alto riesgo para psicosis

En la historia ha habido muchos métodos de estudiar los estadios iniciales de las psicosis, cada uno con ventajas y desventajas intrínsecas. Podrían dividirse de la siguiente manera (49):

Reconstrucción retrospectiva detallada a partir de entrevistas y otras fuentes de información, desde los primeros síntomas prodrómicos hasta la psicosis franca

Este método fue usado por Bleuler, Kraepelin, Conrad y otros, estos investigadores entrevistaban a los pacientes al llegar, tiempo después de que la psicosis había empezado. Era común en la época la concentración de camas para pacientes crónicos y severos. El caso de Kraepelin, verdadero pionero de las investigaciones clínicas en psicosis (50), fue paradigmático. En los inicios de su carrera empezó a trabajar en la clínica de Dorpat, hoy perteneciente a Estonia. El sistema sanitario de su tiempo permitió que lleguen a él tanto pacientes severos como leves. Quizá incitado por estas diferencias, quizá por una barrera idiomática, las descripciones que hizo de sus pacientes incluían síntomas tanto psíquicos como conductuales muy detallados.

Otros investigadores pioneros seguían métodos similares, mas tenían como principal obstáculo el sesgo del recuerdo y la dificultad de la entrevista a un paciente posiblemente deteriorado. Posteriormente Kraepelin

modificaría también su método de trabajo y empezaría a trabajar con largas cohortes de estudio.

Entrevistas a pacientes en estados tempranos de psicosis

Los pacientes son capaces de describir sus síntomas y experiencias por poco tiempo después de iniciada la psicosis. En este método uno se enfrenta a la dificultad de que el paciente se encuentra activamente psicótico al momento de la evaluación, lo que afecta su precisión y claridad expresiva y de discernimiento; ejemplos de estos estudios son los de McGhie en el año 1961, con entrevistas a pacientes con esquizofrenia en estadios tempranos (51), y estudios hechos en base a reportes autobiográficos de pacientes internados por Freedman (52). Ambos encontraron no solo las alteraciones del pensamiento y percepción que habían sido descritas por otros autores, si no también suaves alteraciones de la atención, como la habilidad para enfocar la atención y discriminar entre estímulos relevantes y no relevantes.

Observaciones profundas y longitudinales de un pequeño número de pacientes durante el proceso psicótico

Este método tiene la ventaja de ser prospectivo, permitiendo la observación y el registro de cambios mientras estos van ocurriendo. No obstante, no es posible predecir con algún grado de precisión quién desarrollará una psicosis, y de este modo es difícil saber a qué individuos habría que seleccionar para el estudio posterior. Debido a lo difícil y costoso que es la selección de este tipo de pacientes, estos estudios son escasos y fortuitos. Ejemplos hay en los reportes de Pious (53)-que describió observaciones sobre un paciente inicialmente neurótico- o en reportes autobiográficos como el hecho por Bowers (54).

Usar el pródromo de la recaída como un modelo para predecir el primer episodio psicótico

Si bien resulta controversial proponer que la recaída tiene los mismos síntomas iniciales que el primer episodio, hay algunos investigadores que lo han propuesto, su estudio ayudaría también a reducir la tasa de recaídas en el paciente psicótico; cursan con la dificultad de que en la recaída los síntomas podrían estar afectados por la medicación que se usa, el miedo de recidiva o de rehospitalización, y la percepción de la familia a los cambios del paciente. Ejemplos tenemos en los estudios de Docherty et al. (55).

El método que se usa actualmente es el seguimiento prospectivo de un grupo grande de pacientes en riesgo durante el tiempo que algunos se conviertan a cuadros psicóticos. A continuación revisaremos las aproximaciones teóricas utilizadas por estos estudios.

Principales enfoques teóricos de estudio de los ECAR

En la actualidad hay fundamentalmente dos enfoques teóricos para el estudio de los ECAR. Si bien la tendencia actual es integrar ambos conceptos, éstos parten de concepciones disímiles, que resumiremos a continuación.

Los criterios de ultra alto riesgo (“ultra high risk”, UHR)

En un intento por buscar formas de prevención secundaria en las psicosis - diagnóstico temprano - e incluso primaria- eliminación de factores de riesgo-, los investigadores McGorry, Young y Jackson, de la clínica PACE (*Personal Assessment and Crisis Evaluation*) empezaron a trabajar en un enfoque que marcaría un hito en el estudio de los ECAR (56). La clínica PACE funcionaba como un centro para atención general de adolescentes en Melbourne, Australia.

La inespecificidad del síndrome prodrómico es la principal barrera para el estudio de estos cuadros. Para saltar este obstáculo se implantó el tamizaje secuencial con factores de riesgo establecidos, estrategia conocida como *close-in*. De este modo pudieron estudiarse pacientes que buscaban ayuda psiquiátrica y que además contaban con características consideradas de riesgo. Se trabajó con dos principales requisitos: (i) que la persona acuda a la clínica por cualquier queja o molestia psiquiátrica, y (ii) que cumpla con criterios del pródromo esquizofrénico según la clasificación diagnóstica de entonces, el DSM-III-R: aislamiento social marcado, deterioro funcional, conductas excéntricas, desaseo, afecto alterado, discurso tangencial, ideas extrañas o pensamiento mágico y experiencias perceptivas inusuales (57). Tras sucesivas modificaciones, se delinearon los criterios diagnósticos definitivos, hoy conocidos como criterios de ultra-alto-riesgo o *ultra high risk criteria* (UHR).

Estos criterios para UHR, consisten de tres agrupamientos sintomáticos (56): el primero es el de “síntomas positivos atenuados” (APS, por sus siglas en inglés) y consiste en un cuadro de síntomas psicóticos subumbrales y atenuados, registrados durante el último año, de aparición mínima semanal.

Estos síntomas incluyen ideas de referencia, creencias extrañas y pensamiento mágico, ideas de grandiosidad, ideación paranoide, experiencias perceptivas inusuales y lenguaje desorganizado. Debe haber consciencia de irrealidad y deben ser tan severos o frecuentes que ameriten atención. El segundo síndrome es el grupo de “síntomas psicóticos breves, intermitentes y limitados” (BLIPS). Éste agrupa a los pacientes que hayan experimentado un episodio de psicosis franca (alucinaciones, delusiones y trastornos formales del pensamiento), que no dure más de una semana y que cese espontáneamente. El tercer cuadro es el grupo de “riesgo genético y deterioro” e incluye a pacientes que tengan un familiar de primer grado con un desorden psicótico o a pacientes con personalidad esquizotípica; además deben haber tenido una disminución significativa en el funcionamiento el último año. La tabla 1 tiene un resumen de los criterios de ultra alto riesgo.

La población reclutada en la clínica PACE era joven, de 14 a 30 años de edad. Los estudios iniciales mostraron tasas de conversión a psicosis al año relativamente altas, de hasta 40% (58).

Se repitieron estudios similares en otras partes de mundo y se encontraron tasas de conversión a psicosis similares, luego de seguimiento de un año. Actualmente se acepta, como promedio, que la tasa de conversión es cerca de 30% a los dos años (21,59). De esta forma ha habido en los últimos años un gran aumento en el número de publicaciones sobre la identificación temprana de las psicosis (60). La última versión de la guía de práctica clínica para el manejo de psicosis y esquizofrenia del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) británico (61) ha incluido por primera vez una sección donde se delinean recomendaciones basadas en los criterios UHR para detectar y luego prevenir el desarrollo de trastornos psicóticos en situaciones de riesgo elevado. En el año 2015 la Asociación Europea de Psiquiatría (EPA, por sus siglas en inglés), publicó guías para la detección e intervención temprana en ECAR hechas en base a metaanálisis de los estudios realizados a la fecha (62,63).

En el terreno de la clasificación diagnóstica internacional vale resaltar que en la más reciente edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) se incluyó por primera vez el “Síndrome de Psicosis Atenuado” (SPA) en el capítulo sobre condiciones recomendadas para estudios posteriores (64).

Tabla 1. Grupos de ultra alto riesgo en la Clínica PACE. (Adaptado de Yung y cols.) (56)

CRITERIOS DE ULTRA ALTO RIESGO PARA PSICOSIS	
1. Grupo de síntomas positivos atenuados (APS)	
Ha experimentado síntomas psicóticos sub-umbral y atenuados el último año, de aparición mínima semanal. Con consciencia de irrealidad y frecuentes o severos.	
2. Grupo de síntomas psicóticos breves, intermitentes y limitados (BLIPS)	
Psicosis franca que no duró más de una semana y cesó espontáneamente.	
3. Grupo de riesgo genético y deterioro	
Familiar de primer grado con un trastorno psicótico o el paciente tiene personalidad esquizotípica; además ha tenido una disminución significativa en el funcionamiento el último año.	

Se han hecho también estudios neurobiológicos basados en pacientes UHR. De forma comparativa, hay evidencia sólida de alteraciones en población UHR a varios niveles, entre los que resaltan estudios con tomografía por emisión de positrones, que demostraron un aumento en la síntesis estriatal de dopamina en pacientes con APS comparados a controles (65,66). Otros hallazgos dan fe de cambios estructurales, como volúmenes de materia gris disminuidos a distintos niveles e hiperperfusión en reposo en hipocampo, mesencéfalo y ganglios basales (67-69).

El instrumento que diseñó el grupo de estudio australiano en Melbourne con el fin de estudiar los criterios de alto riesgo fue el CAARMS (*Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*). Fue producto de un proceso en el que se tomaron como partida los criterios prodrómicos del DSM-III-R y se hizo una operacionalización según dos escalas: el *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) y el *Comprehensive Assessment of at Risk Mental States* (CASH). De hecho, los primeros estudios se hicieron con una versión adaptada del BPRS. Consiste en una entrevista semi-estructurada con varias subescalas: desórdenes del contenido de pensamiento, anomalías perceptivas, desorganización conceptual, cambios motores, atención y concentración, emoción y afecto, disfunción subjetiva de energía y tolerancia alterada al estrés. Actualmente se usa más en Australia, una parte de Estados Unidos de América y la mayor parte de Europa (70).

En Yale, Miller y McGlashan elaboraron de forma independiente el SOPS (*Scale of Prodromal Symptoms*) y su entrevista estructurada SIPS (*Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes*) (71). Estos

instrumentos se basaron inicialmente en el *Positive and Negative Symptoms Scale*– PANSS (72). Si bien similares, la diferencia principal con el CAARMS 2006 es que modifica la variable temporal, de modo que los grupos de “síntomas positivos atenuados” y de “riesgo genético más deterioro” (rasgo-estado) deben haber empezado o haber mostrado deterioro en el último año, y que el grupo de “psicosis breve autolimitada” lo debe haber hecho los últimos tres meses. En el CAARMS el síndrome de síntomas positivos atenuados podría haber empezado en cualquier momento de los últimos cinco años (73). Además, el SIPS podría medir la evolución durante alguna intervención terapéutica; actualmente este último instrumento es el más usado en Alemania, Suiza y una parte de Estados Unidos (74).

Es de resaltar que estos estudios incluyen todo tipo de psicosis, incluso las afectivas, lo cual es aún materia de controversia (59, 75).

El metaanálisis realizado por la EPA demostró que los criterios de ultra alto riesgo tienen un poder de predicción de conversión a psicosis, usando cualquiera de los instrumentos, de 9,6% a los 6 meses, 15% al año, 19,4% a los 2 años, 29,1% a los 3 años y 25,3% a los 4 años (62). Estos valores son claramente superiores a la incidencia de psicosis en la población general, y la calidad de la predicción es también mayor.

Los criterios de los síntomas básicos

El otro modelo teórico en cuestión fue concebido en Europa central, específicamente a partir de los trabajos de Gerd Huber y Gisela Gross en Alemania (46,47). La importancia del trabajo de Huber es que propuso la noción de los síntomas básicos (SB), concepto que parte

de observaciones hechas a un grupo de pacientes con primer episodio psicótico en la cohorte de Bonn (76). Este trabajo fue un estudio prospectivo prolongado, de alrededor de 30 años, realizado en dicha ciudad por el grupo que él formó. Hemos definido ya a los síntomas básicos como alteraciones subsindrómicas sutiles y autopercebidas por el individuo. Para tener una idea de la meticulosidad de este enfoque, el instrumento inicial estudiaba 98 SB (77). Entre los síntomas básicos no característicos están los que afectan el ímpetu, la voluntad, el afecto, concentración y memoria, pero son bastante inespecíficos. En cambio, entre los SB característicos tenemos a los que afectan el pensamiento, discurso y la percepción corporal. Por ejemplo, la interferencia del pensamiento, es decir, la intrusión de pensamientos completamente insignificantes que impiden la concentración o el pensar. También tenemos a la presión de pensamiento, o un “caos” autorreportado de pensamientos no relacionados, por ejemplo: “estoy estresado, mi mente se torna caótica, y tengo muchos problemas en pensar de forma directa; vienen muchos pensamientos al mismo tiempo”; el bloqueo de pensamiento: “de pronto mis pensamientos se detienen, simplemente se van, como arrancados o cortados”; ideas inestables de referencia con insight, y un largo etcétera.

La concepción actual de los SB implica una secuencia en el proceso de la enfermedad (gráfico 3), que va desde síntomas inespecíficos a síntomas básicos predictivos, síntomas positivos atenuados, síntomas psicóticos transitorios y finalmente síntomas psicóticos característicos (78). Esta secuencia es

muy variable, y hay pacientes que van a presentar remisiones y recaídas. Algunos de los SB pueden estar presentes hasta 10 años antes de la aparición de una psicosis (79), definitivamente mucho antes que los síntomas positivos atenuados que estudian los grupos angloparlantes. Los SB pueden aparecer también durante y después del estado psicótico.

La operacionalización de los SB se hizo inicialmente con el BSABS (*Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*) (80) y con el FBF (*Frankfurt Complaint Questionnaire*) (81). Estos instrumentos tienen la desventaja de ser muy extensos y de que evalúan síntomas inespecíficos. Por tal motivo, luego del estudio de Colonia (*Cologne Early Recognition, CER*) (82), se buscaron los síntomas básicos más específicos y se agruparon bajo el nombre de criterios de riesgo “cognitivos-perceptivos” (COPER). Una evaluación posterior de los mismos datos permitió elaborar los criterios de alto riesgo de síntomas básicos cognitivos (COGDIS) (tabla 2) (83,84), que resultaron ser incluso más específicos. Klosterkötter y Schultze-Lutter diseñaron el instrumento de vulnerabilidad a la esquizofrenia (SPI-A) (85), que resultó de un análisis por conglomerados del BSABS. Tanto el BSABS como el SPI-A son entrevistas semi estructuradas, y mostraron buena confiabilidad inter-entrevistador tras 10 sesiones de entrenamiento (86). El SPI-A, que cuenta con una versión en español (87), fue diseñado para ser aplicado junto al SIPS/SOPS y al PANSS; de modo que se pueda cubrir todo el rango que va desde las primeras experiencias prodrómicas hasta los síntomas psicóticos. De esta forma, el rango superior

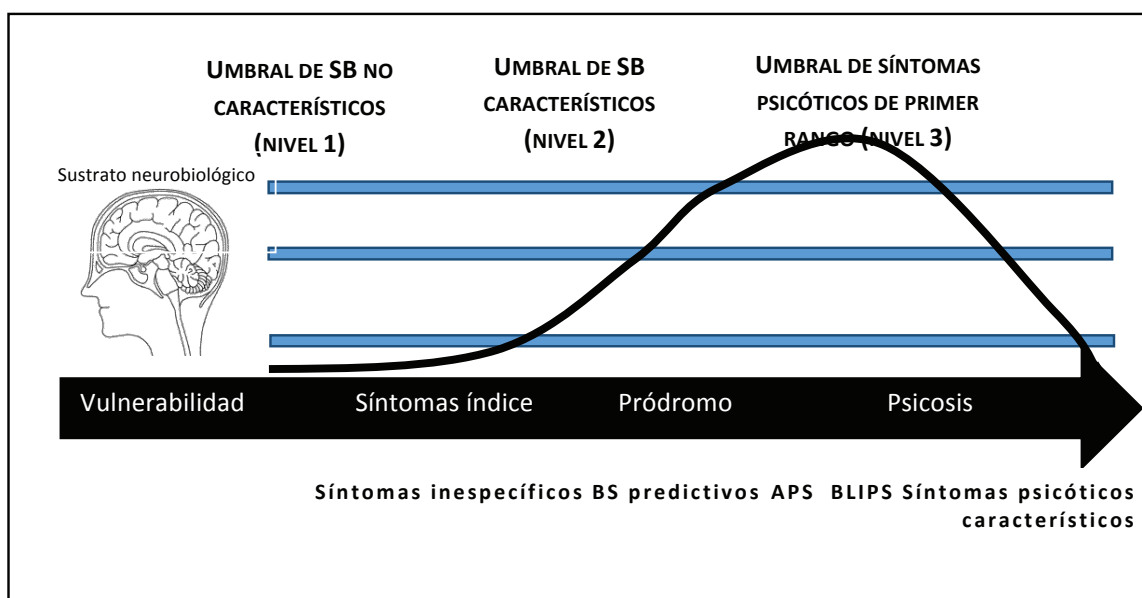


Gráfico 3. Modelo de los síntomas básicos. Modificado de Schultze-Lutter (74).

y el inferior del SPI-A, el SIPS y el PANSS tienen una superposición. El SPI-A es actualmente el instrumento más utilizado para medir síntomas básicos.

El Frankfurt Complaint Questionnaire (FBF) tiene la ventaja de ser un cuestionario autoadministrado, pero no se encontró una buena especificidad de síntomas básicos para trastornos psicóticos en estudios posteriores (88). Investigaciones realizadas con éste y otros cuestionarios autoadministrados, demuestran que tienden a sobrevalorar los síntomas en las poblaciones estudiadas (89–91).

Finalmente, en un intento por evaluar múltiples niveles de riesgo y unir las aproximaciones de estadios UHR y BS, se diseñó el ERIRAOS (*Early Recognition Inventory*) (92), que incluye un instrumento de tamizaje simple, de 15 ítems, con síntomas inespecíficos y específicos, que está disponible en internet. Los que den como positivos pasarían a una evaluación de 50 ítems, que dura entre 30-60 minutos.

Para la evaluación de niños se ha desarrollado el instrumento SPI-CY (93), con el que se puede evaluar niños desde los 8 años con parte de la entrevista, y desde 13 años con el instrumento completo (93). Actualmente es el único instrumento diseñado específicamente para evaluar estados clínicos de alto riesgo de psicosis (ECAR) en esta población (94). Se adjunta una tabla de resumen sobre los principales instrumentos de medición para los estados clínicos de alto riesgo (tabla 3) y los porcentajes de conversión a psicosis por periodo de seguimiento (tabla 4).

Se acepta en la actualidad que, como mostró un metaanálisis reciente, los criterios COGDIS tienen una tasa de conversión a psicosis alta, de 13,9% a los 6 meses; 25,3% al año; 50% a los 3 años y 54,9% a

los 4 años (62). El metaanálisis y guía clínica de la EPA sobre la detección temprana de los ECAR del año 2015 recomienda que se utilicen, de forma alternativa, los siguientes criterios (i) la presencia de un síntoma positivo atenuado según SIPS o la primera versión del CAARMS, (ii) dos síntomas COGDIS y/o (iii) un síntoma psicótico transitorio según SIPS o CAARMS (63).

Es importante finalmente mencionar que, si bien los ECAR están conceptualmente relacionados a la progresión de psicosis en general, muchos de los estudios han hecho exclusiones con las psicosis afectivas. Un metaanálisis reciente de Fusar-Poli et al., demostró que los criterios ECAR disponibles – especialmente los basados en SB – están fuertemente relacionados a la identificación de psicosis esquizofrénicas (59). Pese a esto, para ambos modelos el objetivo final es la predicción de cualquier tipo de psicosis.

Tenemos entonces estos dos modelos teóricos. Los criterios UHR, criterios clínicos hechos en base a síntomas prodrómicos psicóticos diseñados para detectar conversión inminente a psicosis, y los criterios de los síntomas básicos, hechos en base a síntomas subsindrómicos subjetivos, y diseñados para detectar las psicosis en las fases iniciales del proceso, idealmente antes de que el paciente presente disfuncionalidad. Ambos constituyen los ECAR. Se recomienda una evaluación clínica que integre ambos conceptos.

Hoy en el mundo hay una larga lista de grupos de investigación que están estudiando los ECAR y más de 200 centros especializados que ofrecen ayuda a jóvenes en riesgo o en el primer episodio de psicosis, en 28 países asociados a la *International*

Tabla 2. Alteraciones cognitivas de alto riesgo. (Adaptado de Schultze-Lutter et al.) (87)

ALTERACIONES COGNITIVAS DE ALTO RIESGO (COGDIS)

Presencia de al menos dos de los siguientes nueve síntomas con una puntuación SPI-A* ≥ 3 dentro de los últimos tres meses:

1. Incapacidad para dividir la atención
2. Interferencia del pensamiento
3. Presión del pensamiento
4. Bloqueo del pensamiento
5. Alteración del habla receptiva
6. Alteración del habla expresiva
7. Ideas de referencia inestables
8. Alteraciones de pensamiento abstracto
9. Captación de la atención por detalles del campo visual

* SPI-A: *Schizophrenia Proneness Instrument – Adult versión.*

Early Psychosis Association, repartidos en cinco continentes. En nuestra región, está la fundación Recuperar en Argentina y dos centros en Brasil, uno en São Paulo y otro en Brasilia (95), en Perú no hay aún algún proyecto en curso.

Intervención en estados clínicos de alto riesgo de psicosis

El tratamiento de los estados clínicos de alto riesgo para psicosis es controversial. De hecho, es conveniente usar el término “intervención” o “neuroprotección” en vez de “tratamiento”, debido a la inespecificidad que caracteriza conceptualmente a los ECAR como condición médica a “ser tratada”.

Actualmente se recomienda que la intervención se produzca en el marco de un plan que vigile no solo la transición a psicosis, sino también el deterioro funcional

del paciente(63). En general, una recomendación es empezar solo con acciones psicoterapéuticas, de preferencia cognitivo-conductuales. En caso el uso de psicofármacos se haga inevitable (por ejemplo: en caso los síntomas sean tan severos que interfieran con la terapia), se debe preferir el uso de antipsicóticos a bajas dosis.

Intervenciones farmacológicas

Diversas formas de intervención farmacológica han demostrado su poder en la prevención de la aparición de cuadros psicóticos, podemos enumerar las siguientes:

Antipsicóticos atípicos

El uso de antipsicóticos atípicos puede prevenir o al menos posponer el inicio de una psicosis. Esta

Tabla 3. Principales instrumentos de medición de estados clínicos de alto riesgo para esquizofrenia.

Instrumento	POBLACIÓN OBJETIVO	TIPO DE CUESTIONARIO	SB	Criterios UHR
CAARMS * versión antigua	adultos	heteroadministrado	no	sí
CAARMS 2006	adultos	heteroadministrado	no	sí
SIPS/SOPS **	adultos	heteroadministrado	no	sí
SPI-A***	adultos	heteroadministrado	sí	no
ERIRAOS ****	adultos	heteroadministrado	sí	sí
ESCALA DE FRÁNCFORT	adultos	autoadministrado	sí	no
ESCALA DE BONN (BSABS)*****	adultos	heteroadministrado	sí	no
SPICY*****	niños y adolescentes	heteroadministrado	sí	no

* *Comprehensive Assessment of At Risk Mental States*

** *Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes/ Scale of Prodromal Symptoms*

*** *Schizophrenia Proneness Instrument*

**** *Early Recognition Inventory*

***** *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms*

***** *Schizophrenia Proneness Instrument-Child and Youth version*

Tabla 4. Tasas de conversión a psicosis según instrumento y periodo de seguimiento (modificado a partir de ref. 120)

Instrumento	% de conversión	Seguimiento
ERiraos	40 a 50 %	6 a 12 meses
CAARMS	20 a 30 %	2 años a más
BSABS	> 50%	2 años a más
SIPS	> 50%	2 años a más
SPI-A	30 a 40%	< 2 años

ERiraos: *Early Recognition Inventory for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia.*

CAARMS: *Comprehensive Assessment of At-risk Mental States.* **BSABS:** *Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms.* **SIPS:** *Structured Interview for Prodromal Symptoms.* **SPI-A:** *Schizophrenia Prediction Instrument – Adult version.*

información proviene del máximo nivel de evidencia estudiado según el metaanálisis publicado por la EPA(63).

Se recomienda que se ofrezca a pacientes con APS con *insight* mínimo o decreciente, o BLIPS de frecuencia creciente, con el fin de estabilizar los síntomas durante una intervención psicoterapéutica cognitivo-conductual. Las dosis deben ser bajas, por ejemplo risperidona 0,5-2 mg/día (96,97) 0.5-2 mg/day u 5-15mg de olanzapina (98). No se recomienda su uso por tiempo prolongado debido al perfil de efectos adversos, principalmente el riesgo de síndrome metabólico.

Las estimaciones hechas en base a los estudios que usaron antipsicóticos calculan el número necesario a tratar (NNT) de entre 10 y 15, muy altos como hacer generalizable su uso. Es decir, se tiene que administrar el medicamento a entre 10 a 15 personas para prevenir un caso de psicosis. Se incluyeron en todos los casos estudios que usaban a la vez terapia cognitivo conductual.

Antidepresivos

La depresión es un marcador de progresión a psicosis, según algunos estudios (99, 100). La acción de los antidepresivos podría modular la respuesta del individuo ante los estresores del ambiente, directamente a través de mecanismos neuroquímicos que median las respuestas al estrés, o indirectamente al modular la ansiedad o depresión secundarios a los estresores. Un estudio naturalístico de Cornblatt et al., (101) sugiere que el uso de antidepresivos lleva a una disminución de la progresión a psicosis. Los resultados se enfrentan al sesgo de selección de los pacientes, en el sentido que se podría haber tratado con estos fármacos a un subgrupo de buen pronóstico. Recientemente otro estudio naturalístico con 258 pacientes referidos demostró que la asociación entre intervenciones cognitivo conductuales más el uso de antidepresivos disminuye de forma estadísticamente significativa la tasa de conversión a psicosis en comparación al uso exclusivo de antidepresivos (102). Pese a estos hallazgos, su uso no está aún recomendado, por falta de estudios debidamente controlados.

Estabilizadores del ánimo

Se ha establecido que la fisiopatología de los estados de riesgo involucra a la poda neuronal o eliminación sináptica. En este sentido, agentes como el litio, que tienen efectos neuroprotectores, inclusive a bajas dosis,

pueden proteger a las sinapsis de una larga variedad de toxas, como toxicidad por glutamato, privación de factores de crecimiento neuronal, isquemia y estrés oxidativo. Un estudio controlado en el que se usó una dosis media de litio (450 mg/ día) demostró una mejoría psicopatológica sustantiva en pacientes UHR, en comparación a un grupo control que recibió el manejo estándar (103,104). No hay más estudios sobre el tema y su uso no está aún recomendado.

Ácidos grasos Omega 3

Los ácidos grasos omega 3 tienen un rol neuroprotector por su gran liposolubilidad y por su capacidad de alterar la fluidez de la membrana neuronal y de respuesta de receptores tras su incorporación a la membrana. Este grupo de agentes representa un campo promisorio de estudio debido a su favorable perfil de efectos adversos. Entre los principios activos estudiados encontramos el ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Ambos han demostrado en estudios preclínicos claro potencial neuroprotector (105). Varios estudios clínicos se han hecho para probar su eficacia, pero la evidencia es aún contradictoria, y no hay al momento una recomendación firme para su uso en pacientes con ECAR (100,101).

Fármacos glutamaérgicos

Aunque hemos mencionado que hay un sustento teórico para el uso de fármacos glutamaérgicos en los ECAR, actualmente su uso en los ECAR no está recomendado, debido a la poca cantidad de estudios disponibles (108).

Eritropoietina

La eritropoietina (EPO) es una hormona glicoproteica que actúa como un factor de desarrollo para la formación de eritrocitos durante la hematopoyesis. Actualmente está siendo estudiada para una serie de trastornos, tanto somáticos como psiquiátricos. Estudios preclínicos han demostrado su acción neuroprotectora y neuroplástica, así como su acción en el crecimiento de células madres. Para el estudio de estados prodrómicos se ha estudiado un análogo de EPO, llamado EPO carmabilada. Los estudios clínicos son incipientes (109,110).

Estrógenos

Los estrógenos tienen un papel neuroprotector importante; el desarrollo de cuadros psicóticos está

influenciado por estas hormonas, y es común observar pacientes que presentan exacerbaciones durante caídas en los niveles de estradiol, como en la fase luteal del ciclo menstrual, el posparto o la menopausia. Estudios como los de Kulkarni et al., han demostrado su efectividad como tratamiento coadyuvante a la esquizofrenia (111); hacen falta aún estudios que avalen su utilidad en cuadros prodrómicos.

Intervenciones psicoterapéuticas

Debido a la potencial alta tasa de falsos positivos para el tratamiento de los ECAR, y el perfil desfavorable de efectos adversos de la mayoría de fármacos mencionados, el tratamiento psicoterapéutico es una opción de relevancia clara y contundente.

El tratamiento psicoterapéutico con enfoque cognitivo conductual (TCC) es la recomendación principal de las guías de manejo desarrolladas hasta el momento (63, 112, 113). En el metaanálisis practicado por Schmidt et al., se encontraron nueve estudios, cinco con TCC, en los cuales la duración promedio de la terapia fue de 6,87 meses (DE 2,7; rango 2-12), la tasa de seguimiento fue de 16,67 meses (DE 10,4; rango 2-36) y la tasa de abandono fue de entre 15 y 45%. Hubo intervenciones tanto individuales como grupales, y todas demostraron ser efectivas en la reducción de la tasa de transición a psicosis.

Entre las técnicas cognitivo-conductuales aplicadas se encuentra la normalización, experimentos cognitivos y conductuales y reestructuración cognitiva para mejorar el manejo del estrés y de las alteraciones subjetivas que van apareciendo -como síntomas básicos o similares-. En un metaanálisis reciente de intervenciones cognitivo-conductuales, se encontró que todas las intervenciones estudiadas constaban de sesiones estructuradas y de tiempo limitado, formulación, automonitoreo, colaboración, uso de tareas en casa, enfoque en metas del paciente y estrategias de afrontamiento (*coping strategies*) (114) las cuales diferían entre sí según el manual de terapia utilizado.

Las intervenciones cognitivo-conductuales se suelen combinar con intervenciones psicoeducativas, con la meta de que la persona afectada aprenda y logre una mejor comprensión de la naturaleza de su enfermedad y cómo afrontarla.

Un punto final a ser considerado en las intervenciones psicoterapéuticas es la alta tasa de abandono del tratamiento. Los factores a ser considerados son muchos:

síntomas presentes, dificultades cognitivas, resistencia a usar servicios de salud mental y desorganización conductual general (115). Aún está pendiente plantear soluciones a estos problemas.

CONCLUSIONES

En el presente artículo de revisión se han estudiado los ECAR desde su concepción histórica, su neurobiología, los métodos aplicados para su estudio y los principales enfoques teóricos que existen en la actualidad: los criterios de ultra alto riesgo para psicosis y los criterios de los síntomas básicos.

Desde un punto de vista de salud pública, es importante mencionar que en diversas enfermedades mentales existe una brecha de atención a los problemas relacionados con ellas, y las psicosis no son la excepción. Al respecto, la serie de la revista Lancet sobre salud mental global hizo un énfasis especial y una llamada a la acción para la mejora en la cobertura de servicios de salud mental en países de ingresos bajos y medios, como Perú (116, 117). Entre los puntos mencionados, destaca la alarmante ausencia de programas diseñados para la prevención de desórdenes psicóticos como la esquizofrenia (118) Esta urgencia es perentoria en este grupo de países, donde la barrera de acceso a los servicios de salud es grande y se calcula que hasta una de cada tres personas con este tipo de cuadros no recibe tratamiento alguno (119).

Actualmente disponemos ya de la cantidad suficiente de información como para empezar acciones a favor del reconocimiento temprano de las psicosis como las descritas en esta revisión. Dichas acciones van a poder paulatinamente cerrar la brecha de atención que tenemos y luego mejorar el sistema de salud en nuestro medio. Queda pendiente emprender estudios que investiguen el acceso a los servicios de salud y el estado de la evaluación de los primeros estadios, como pasos iniciales a la implementación de intervenciones sanitarias para la prevención de la psicosis.

Correspondencia:

Santiago A.S. Cabrera
Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado-Hideyo Noguchi”
Jr. Eloy Espinoza 709, Urb. Palao, San Martín de Porres, Lima 31.
Lima, Perú.
Correo electrónico: santiago.cabrera@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kraepelin E. La demencia precoz: Parafrenias, 2a parte. Buenos Aires: Editorial Polemos; 1996. pp. 11-15.
2. Castillo-Martell H. Esquizofrenia y economía familiar en un hospital psiquiátrico de Lima: APAL; 2004. (Citado el 12 de febrero del 2016) Disponible en: <http://www.psiquiatria.com/psicosis/esquizofrenia-24/esquizofrenia-y-economia-familiar-en-un-hospital-psiquiatrico-de-lima/>
3. Awad AG, Voruganti LNP. Quality of life and health costs: The feasibility of cost-utility analysis in schizophrenia. In: Awad AG, Voruganti LNP. (Eds.) Beyond assessment of quality of life in schizophrenia. Cham: Springer; 2016.
4. Reininghaus U, Dutta R, Dazzan P, Doody GA, Fearon P, Lappin J, et al. Mortality in Schizophrenia and Other Psychoses: A 10-Year Follow-up of the ÆSOP First-Episode Cohort. *Schizophr Bull.* 2015; 41 (3): 664-673.
5. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 1123-31.
6. Sarkar S, Hillner K, Velligan DI. Conceptualization and treatment of negative symptoms in schizophrenia. *World J Psychiatry.* 2015; 5: 352-61.
7. Lewis S, Escalona PR, Keith SJ. Phenomenology of Schizophrenia. En: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P.(Eds.). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/clinical Psychiatry.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1470.
8. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005; 2: e141.
9. World Health Organization. *The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope.* Geneva: World Health Organization; 2001.
10. Üstün TB, Rehm J, Chatterji S, et al. Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. *Lancet.* 1999; 354: 111-115.
11. Harwood RH, Sayer AA, Hirschfeld M. Current and future worldwide prevalence of dependency, its relationship to total population, and dependency ratios. *Bull World Health Organ.* 2004; 82: 251-8.
12. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, et al. The cognitive and negative symptoms in schizophrenia trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1593-602.
13. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 78: 69-108.
14. Javitt DC. Twenty-five years of glutamate in schizophrenia: are we there yet? *Schizophr Bull.* 2012; 38: 911-3.
15. Singh SG, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs.* 2011; 25: 859-85.
16. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2005; 162:1785-804.
17. 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; 62: 975-83.
18. Cullberg J, Mattsson M, Levander S. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish 'Parachute Project' and two comparison groups. *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 114: 274-81.
19. 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: 909-18.
20. Mihalopoulos C, McGorry PD, Carter RC. Is phase-specific, community-oriented treatment of early psychosis- an economically viable method of improving outcome? *Acta Psychiatr Scand.* 1999; 100: 47-55.
21. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69: 220-9.
22. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry.* 2013;70: 107-20.
23. Hoenig J, Turner T. Esquizofrenia. En: Berrios G, Porter R. (Eds.). *Una historia de la psiquiatría clínica.* Madrid: Editorial Triacastela; 2002. pp. 391-418.
24. Bleuler E. *La demencia precoz o el grupo de las esquizofrenias.* Buenos Aires: Hormé-Paidós; 2013.
25. Kretschmer E. *Constitución y carácter: investigaciones acerca del problema de la constitución y de la doctrina de los temperamentos.* (Trad. de edición 25ª. alemana). Barcelona: Labor; 1967.
26. Conrad K. *La esquizofrenia incipiente.* Barcelona: Alhambra; 1963.
27. Garrabé J. *Aspectos prodrómicos de la esquizofrenia.* VERTEX. 2003; 14: 193-198.
28. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades.CIE-10.* Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1980.
29. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva:

- World Health Organization; 1992.
30. Meehl PE. Schizotaxia revisited. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46: 935.
 31. Nelson MT, Seal ML, Pantelis C, Phillips LJ. Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37: 317-27.
 32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®)*. Saan Diego: American Psychiatric Pub; 2013.
 33. Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*. 1962; 17: 828-32.
 34. Linscott RJ, van Os J. Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010; 6:391-419.
 35. Ettinger U, Meyhöfer I, Steffens M, Wagner M, Koutsouleris N. Genetics, cognition, and neurobiology of schizotypal personality: a review of the overlap with schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 18.
 36. Corlett PR, Fletcher PC. The neurobiology of schizotypy: fronto-striatal prediction error signal correlates with delusion-like beliefs in healthy people. *Neuropsychologia*. 2012; 50: 3612-20.
 37. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, et al. Developmental processes in schizophrenic disorders: Longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull*. 1992; 18: 387-425.
 38. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S. Rational der Früherkennung und Frühbehandlung. En: Schultze-Lutter F, Ruhrmann S.(Eds) *Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen*. Bremen: UNI-MED; 2008. pp. 16–32.
 39. Segarra N, Bernardo M. La esquizofrenia, una patología del neurodesarrollo. *Psiquiatría y atención primaria*. 2006; 7: 19-25.
 40. Weinberger DR, Meltzer H, Stahl S. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen. Psychiatry*. 1987; 44: 660.
 41. Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*. 1995; 8974: 552-7.
 42. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *BMJ*. 1987; 295: 681-682.
 43. Selemon LD, Zecevic N. Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl Psychiatry*. 2015; 5: e623.
 44. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol*. 2012; 72: 1272-6.
 45. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci*. 2014; 8: 19.
 46. Söllwold I, Huber G. *Schizophrene Basisstörungen*. Berlin: Springer-Verlag; 2013.
 47. Schultze-Lutter F, Debbané M, Theodoridou A, et al. Revisiting the basic symptom concept: toward translating risk symptoms for psychosis into neurobiological targets. *Front Psychiatry*. 2016; 7: 9.
 48. Ebisch SJH, Mantini D, Northoff G. Altered brain long-range functional interactions underlying the link between aberrant self-experience and self-other relationship in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014; 40:1072-82.
 49. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996; 22: 353-70.
 50. Berrios GE, Hauser R. The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychol Med*. 1988; 18: 813-21.
 51. McGhie A, Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol*. 1961; 34: 103-116.
 52. Freedman B, Chapman LJ. Early subjective experience in schizophrenic episodes. *J Abnorm Psychol*. 1973; 82: 46-54.
 53. Pious WL. A hypothesis about the nature of schizophrenic behavior. En: Burton A. *Psychotherapy of the psychoses*. Nueva York: Basic Books; 1961. pp. 43-68.
 54. Bowers M. The onset of psychosis-a diary account. *Psychiatry*. 1965; 28: 346-58.
 55. Docherty JP, Van Kammen DP, Siris SG, Marder SR. Stages of onset of schizophrenic psychosis. *Am J Psychiatry*. 1978; 135:420-6.
 56. Yung AR, Klosterkötter J, Cornblatt B, Schultze-Lutter F. At-risk mental state and prediction. En: Jackson HJ, McGorry PD.(Eds) *The recognition and management of early psychosis. A Preventive Approach*. 2nd ed. Nueva York: Cambridge University Press; 2009. pp. 83–105.
 57. The American Psychiatric Association. The diagnostic categories: Text and criteria. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition – Revised*. Washington, DC: The American Psychiatric Association; 1987.
 58. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophr Res*. 2003; 60: 21-32.
 59. Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor I, et al. At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr. Bull*. 2013;39(4): 923–32.
 60. Jackson HJ, McGorry PD, Allot K. Rationale for an overview of the second edition of the recognition and management of early psychosis. En: Jackson HJ, McGorry PD (Eds). *The recognition and management*

- of early psychosis: A preventive approach. 2nd ed. Nueva York: Cambridge University Press; 2009. pp. 3-15.
61. National Collaborating Centre for Mental Health. The NICE guideline on treatment and management. Psychosis and schizophrenia in adults: Treatment and Management. London: National Collaborating Centre for Mental Health; 2014.
 62. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015; 30: 405-16.
 63. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015; 30: 388-404.
 64. American Psychiatric Association. Conditions for further study. In: American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
 65. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective (18F)-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry*. 2011; 168: 1311-7.
 66. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MAP, Bhattacharyya S, Allen P, et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry*. 2013; 74:106-12.
 67. Brent BK, Thermenos HW, Keshavan MS, Seidman LJ. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early-onset schizophrenia: a review of structural MRI findings. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2013; 22: 689-714.
 68. Fusar-Poli P, Broome MR, Woolley JB, Johns LC, Tabraham P, Bramon E, et al. Altered brain function directly related to structural abnormalities in people at ultra high risk of psychosis: Longitudinal VBM-fMRI study. *J Psychiatr Res*. 2011; 45: 190-198.
 69. Allen P, Chaddock CA, Egerton A, Howes OD, Bonoldi I, Zelaya F, et al. Resting Hyperperfusion of the Hippocampus, Midbrain, and Basal Ganglia in People at High Risk for Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2016; 173: 392-399.
 70. Cravaro VR, Raballo A. Early detection of schizophrenia: a clinical-psychopathological revision of the ultra-high risk approach. *J Psychopathol*. 2014; 20: 442-450.
 71. McGlashan T, Walsh B, Woods S. Development of the structured interview for psychosis-risk syndromes (SIPS). En: McGlashan T, Walsh B, Woods S. The psychosis-risk syndrome: Handbook for diagnosis and follow-up. Oxford: Oxford University Press; 2010.p. 256.
 72. Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S, Michel C. A rose is a rose is a rose, but At-risk criteria differ. *Psychopathology*. 2013; 46: 75-87.
 73. McGlashan T, Walsh B, Woods S. The Psychosis-risk syndrome: Handbook for diagnosis and follow-up. Oxford: Oxford University Press; 2010.
 74. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S. Früherkennung und Frühbehandlung von Psychosen. Bremen: UNI-MED; 2008.
 75. McGorry PD, Allott K, Jackson HJ. Diagnosis and the staging model of psychosis. En: Jackson HJ, McGorry PD. (Eds.). The recognition and management of early psychosis: A preventive approach. Nueva York: Cambridge University Press; 2009.
 76. Huber G, Gross G, Schuttler R, Linz M, Clemens S. Longitudinal Studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull*. 1980; 6: 592-605.
 77. Ebel H, Gross G, Klosterkötter J, Huber G. Basic symptoms in schizophrenic and affective psychoses. *Psychopathology*. 1989; 22: 224-32.
 78. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultra high risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. *Schizophr Bull*. 2010; 36(1): 182-91.
 79. Gross G, Huber G. The history of the 'basic' symptoms concept. *Acta Clin Croat*. 2010; 49 (S2): 47-59.
 80. Gross G, Huber G, Klosterkötter J, Linz M. BSABS: Bonner Skala für die Beurteilung von Basissymptomen Bonn Scale for the assessment of basic symptoms manual, kommentar, dokumentationsbogen. Heidelberg: Springer Berlin; 2013.
 81. Sullwold L. Frankfurter Beschwerde-Fragebogen. In: Sullwold L, Huber G. (Eds.). Schizophrene Basissstörungen. Berlin, Germany: Springer. pp. 145 – 159
 82. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 158-164.
 83. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer EM, Ruhrmann S, Predicting first episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin Neuropsychiatry*. 2007; 4: 11-22.
 84. Schultze-Lutter JK, Frauke SR. Can schizophrenia be predicted phenomenologically. En: Johannessen JC, Martindale BV. (Eds.). Evolving psychosis: Different stages, different treatments. Nueva York: Routledge; 2007.
 85. Schultze-Lutter F, Wieneke A, Picker H. The schizophrenia prediction instrument, adult version (SPI-A). *Schizophr Res*. 2004; 70: 76-77.
 86. Gross G, Stassen H, Huber G, Klosterkötter J. Reliability of the psychopathological documentation scheme BSABS. En: Stefanis C, Rabavilas A,

- Soldators C. (Eds.). A world perspective. Amsterdam: Elsevier; 1990.pp. 199–203.
87. Schultze-Lutter F, Addington J, Klosterkötter J. Instrumento de vulnerabilidad a la esquizofrenia, versión para adultos (SPI-A). Roma: Giovanni Fioriti Editore SRL; 2012.
 88. Schultze-Lutter F, Addington J. The schizophrenia proneness instrument, adult version (SPI-A). Roma: Giovanni Fioriti Editore SRL; 2010.
 89. Schultze-Lutter F, Renner F, Paruch J. Self-reported psychotic-like experiences are a poor estimate of clinician-rated attenuated and frank delusions and hallucinations. *Psychopathology*. 2014; 47:194-201.
 90. Maß R, Hitschfeld K, Wall E, Wagner H-B. Validität der Erfassung schizophrener Basissymptome. *Nervenarzt*. 1997; 68: 205–211.
 91. Michel C, Kutschal C, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. Convergent and concurrent validity of the Frankfurt Complaint Questionnaire as a screener for psychosis risk. *J Risk Res*. 2016; 1:1-17.
 92. Rausch F, Eifler S, Esser A. The early recognition inventory ERInraos detects at risk mental states of psychosis with high sensitivity. *Compr Psychiatry*. 2013; 54:1068-76.
 93. Schultze-Lutter F, Koch E. Schizophrenia proneness instrument, child and youth version (SPI-CY). Roma: Giovanni Fioriti Editore SRL; 2009.
 94. Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. Early detection and intervention of psychosis in children and adolescents: urgent need for studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 21: 239-41.
 95. Early Intervention in Mental Health. Country List. Parkville: International Early Psychosis Association. (Citado el 15 marzo del 2017) Disponible en: <https://iepa.org.au/by-country/>
 96. Kéri S, Kelemen O, Janka Z. Therapy of mental states at high risk for psychosis: preliminary results from Hungary. *Orv Hetil*. 2006; 147: 201-4.
 97. McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, Thampi A, et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: twelve-month outcome. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74: 349-56.
 98. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 790–9.
 99. Yung AR, Buckby JA, Cosgrave EM. Association between psychotic experiences and depression in a clinical sample over 6 months. *Schizophr Res*. 2007; 91: 246-53.
 100. Krabbendam L, Myin-Germeys I, Hanssen M. Development of depressed mood predicts onset of psychotic disorder in individuals who report hallucinatory experiences. *Br J Clin Psychol*. 2005; 44: 113-125.
 101. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Olsen R, Auther AM, Nakayama E, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 546-57.
 102. Fusar-Poli P, Frascarelli M, Valmaggia L, Byrne M, Stahl D, Rocchetti M, et al. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol Med*. 2015; 45: 1327-39.
 103. Berger G, Dell’Olio M, Amminger P, Cornblatt B, Phillips L, Yung A, et al. Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2007; 1: 114–127.
 104. Berger GE, Wood SJ, Ross M, Hamer CA, Wellard RM, Pell G, et al. Neuroprotective effects of low-dose lithium in individuals at ultra-high risk for psychosis: A longitudinal MRI/MRS study. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 570–5.
 105. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev*. 2007; 12: 207-27.
 106. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1867-75.
 107. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67: 146–54.
 108. Woods SW, Walsh BC, Hawkins KA, Miller TJ, Saksa JR, D’Souza DC, et al. Glycine treatment of the risk syndrome for psychosis: report of two pilot studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23: 931–40.
 109. Ehrenreich H, Hinze-Selch D, Stawicki S, Aust C, Knolle-Veentjer S, Wilms S, et al. Improvement of cognitive functions in chronic schizophrenic patients by recombinant human erythropoietin. *Mol Psychiatry*. 2007; 12: 206–20.
 110. Maurer MH, Schäbitz WR, Schneider A. Old friends in new constellations--the hematopoietic growth factors G-CSF, GM-CSF, and EPO for the treatment of neurological diseases. *Curr Med Chem*. 2008; 15: 1407-11.
 111. Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, et al. Estrogen in severe mental illness: a potential new treatment approach. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 955–60.
 112. International Early Psychosis Writing Group.

- International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* 2005; 48: 120-4.
113. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). *Behandlung unter besonderen Bedingungen.* En: DGPPN. *Behandlungsleitlinie Schizophrenie.* Darmstadt: Steinkopff-Verlag; 2006.
114. Hutton P, Taylor PJ. Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2013; 44: 449-468.
115. Newton E, Coates E. Cognitive behavioural interventions in early intervention services. In: French P, Smith J, Shiers D, Reed M, Rayne M. (Eds.). *Promoting recovery in early psychosis.* Chichester: Wiley-Blackwell, 2010. pp. 53-65.
116. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, Rahman A. No health without mental health. *Lancet.* 2007; 370: 859-877.
117. The World Bank IBRD-IDA. *Country and Lending Groups.* Washington DC: The World Bank Group; 2016. (Citado el 18 de marzo del 2016) Disponible en: http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups#Lower_middle_income.
118. Chisholm D, Flisher AJ, Lund C. Scale up services for mental disorders: a call for action. *Lancet.* 2007; 370: 1241-1252.
119. Kohn R, Saxena S, Levav I, Saraceno B. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ.* 2004; 82: 858-867.
120. Daneault JG, Stip E, Refer-O-Scope Group. Genealogy of Instruments for Prodrome Evaluation of Psychosis. *Front Psychiatry.* 2013; 4: 25.

Recibido: 20/12/2016

Aceptado: 20/03/2017