

Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia

Informe de consenso de Recomendaciones

Avalado por



**Asociación Española de
Psiquiatría del Niño
Y del Adolescente**

cibersam
Centro de Investigación Biomédica en Red
de **Salud Mental**

Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia

Informe de consenso de Recomendaciones

Prólogo

La atención a los pacientes que padecen una psicosis de inicio temprano (PIT, inicio antes de los 18 años de edad) se presta, en no escasas ocasiones, de forma tardía y poco sistemática. Los modelos de tratamiento están generalmente orientados al paciente adulto. Las características específicas de las personas con un primer episodio psicótico de inicio en la infancia o la adolescencia, se enfrenta a las condiciones de un sistema de salud poco preparado para una atención sistemática y precoz de estos pacientes, lo que limita las oportunidades tanto preventivas como terapéuticas.

Este escenario obliga a plantearse objetivos concretos que permitan mejorar la atención de las personas con un primer episodio psicótico de inicio temprano. Por un lado, mediante el establecimiento de criterios de identificación de estos pacientes en la prolongada fase que precede a la aparición de los síntomas (fase presintomática), que a menudo tiene una expresión clínica sutil e inespecífica, pero que, sin embargo, representa una oportunidad de intervención, dado que gran parte de la discapacidad asociada se establece en esta fase. Otro aspecto importante lo constituye la oportunidad de acortar el periodo de tiempo en el que el paciente expresa los síntomas de la psicosis y no presenta cobertura terapéutica. Una mayor duración de este periodo se relaciona con peor pronóstico en estos pacientes. Y, por supuesto, resulta fundamental establecer las bases de un abordaje más sistemático en el seguimiento continuo y la evaluación de la respuesta terapéutica una vez el paciente es diagnosticado de primer episodio psicótico (1).

Una de las herramientas más valiosas que contribuye a la mejora de la calidad asistencial y de la salud en general es la revisión, análisis y evaluación periódica de las evidencias científicas que guían, en gran medida, los procesos asistenciales en la práctica clínica habitual. El acuerdo a partir de un proceso de consenso, en las recomendaciones prácticas que han de dar soporte a los profesionales de la salud, permite homogeneizar la toma de decisiones, con las consiguientes ventajas de potenciar la observación y medición de su efecto, y valorar la bondad o no de las mismas. Con esta vocación, psiquiatras y psicólogos expertos en primer episodio psicótico de la infancia y adolescencia que ejercen su actividad habitual en centros del Sistema Nacional de Salud, han acordado impulsar un proceso formal de consenso que aporte unas recomendaciones orientadas a la mejora del actual escenario asistencial.

Este documento, promovido por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), ha sido elaborado de forma independiente por el panel de expertos que han conformado el grupo coordinador y el grupo elaborador de recomendaciones. El trabajo se enmarca en la misión del CIBERSAM de mejorar la práctica clínica a través de generar evidencia que permita realizar recomendaciones en forma de guías clínicas y terapéuticas. Algunas de estas recomendaciones se derivan de las investigaciones realizadas por los propios grupos de investigación del CIBERSAM. El aval científico de la principal sociedad científica del país en psiquiatría del niño y del adolescente es una acreditación externa de importante valor añadido. El presente acuerdo de expertos se concreta en una serie de recomendaciones de práctica clínica de ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. Estas recomendaciones no tienen mayor pretensión que la de orientar al profesional y, por supuesto, no son de obligado cumplimiento ni pretenden sustituir el juicio clínico del personal sanitario.

Dr. Celso Arango

Director Científico CIBERSAM
Servicio de Psiquiatría del Niño y Adolescente
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

© 2015 Centro de Investigación Biomédica en Red - CIBER

ISBN: 978-84-606-6300-3

Depósito legal: B 8656-2015

Editor: Centro de Investigación Biomédica en Red - CIBER

Diseño y producción: GOC *Networking*

Impreso en España por 3G comunicación gráfica

Índice

PRÓLOGO	3
ÍNDICE	5
LISTADO DE ABREVIATURAS	7
INTERPRETACIÓN DE LAS TABLAS DE LAS RECOMENDACIONES	8
1 RESUMEN	9
1.1 TÍTULO DEL CONSENSO	9
1.1.1 Coordinadores	9
1.1.2 Grupo de expertos participantes / grupo elaborador de recomendaciones (GER)	9
1.1.3 Promotor del documento	10
1.1.4 Referencia de autoría	10
1.1.5 Declaración de interés	10
2 METODOLOGÍA	11
2.1 OBJETIVOS	11
2.2 ÁMBITO DE LAS RECOMENDACIONES	11
2.3 CONSTITUCIÓN DE LOS EQUIPOS DE TRABAJO	11
2.4 IDENTIFICACIÓN DEL MARCO TEMÁTICO	12
2.5 REVISIÓN SISTEMÁTICA NO EXHAUSTIVA DE LA LITERATURA	12
2.6 LECTURA CRÍTICA, SÍNTESIS DE LA BIBLIOGRAFÍA Y ELABORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES	12
2.7 FASE DE CONSENSO MEDIANTE METODOLOGÍA TIPO RAND/UCLA	13
2.7.1 Validación individual del GER	13
2.7.2 Sesión de validación grupal	13
2.8 EDICIÓN DEL DOCUMENTO DE CONSENSO	14
3 ACUERDOS Y RECOMENDACIONES	17
3.1 DEFINICIÓN DE PRIMER EPISODIO PSICÓTICO (PEP)	17
3.2 FORMAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGÍA	17
3.2.1 Síntomas psicóticos aislados	17
3.2.2 Formas clínicas precoces	19
3.2.3 Otros síndromes	22
3.2.4 Primer episodio psicótico (según DSM-IV, DSM-5 o CIE-10)	22
3.2.5 Trastorno psicótico inducido por tóxicos	25
3.2.6 Trastorno psicótico inducido por causa médica o farmacológica	28
3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PEP EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	29
3.3.1 Entrevista clínica: anamnesis y exploración psicopatológica	29
3.3.2 Exploración física del paciente con primer episodio psicótico	30
3.3.3 Exploraciones complementarias básicas	31
3.3.4 Entrevista diagnóstica estructurada	33
3.4 CONTINUIDAD ASISTENCIAL Y ELECCIÓN DEL RECURSO TERAPÉUTICO	34
3.4.1 Accesibilidad y capacitación asistencial	34
3.4.2 Ingreso hospitalario	34
3.4.3 Seguimiento de los procedimientos legales sobre la salud mental	35

3.4.4	Hospital de día.....	36
3.4.5	Seguimiento ambulatorio.....	37
3.4.6	Consulta externa como recurso de salud mental	37
3.5	OBJETIVO TERAPÉUTICO.....	38
3.5.1	Estabilidad clínica.....	38
3.5.2	Criterios de remisión clínica	39
3.5.3	Recuperación funcional	40
3.5.4	Algoritmo general sobre la toma de decisiones hacia la configuración de plan terapéutico	42
3.6	PLAN TERAPÉUTICO Y SEGUIMIENTO	42
3.6.1	Selección de la intervención	42
3.6.2	Experiencias psicóticas fuera del contexto de enfermedad	44
3.6.3	Monitorización de la sintomatología prodrómica y comórbida.....	45
3.6.4	Estrategias de prevención y seguimiento en sujetos de alto riesgo de psicosis	45
3.7	INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS	47
3.7.1	Criterios generales de indicación y limitaciones para la intervención farmacológica	47
3.7.2	Criterios de elección de los fármacos antipsicóticos	48
3.7.3	Uso de antipsicóticos. Esquizofrenia	49
3.7.4	Uso de antipsicóticos. Trastorno bipolar	50
3.7.5	Algoritmo de tratamiento en episodio psicótico agudo de pacientes con trastorno bipolar	51
3.7.6	Uso de antiepilépticos, antidepresivos y ansiolíticos en el PEP de pacientes con trastorno bipolar ...	52
3.7.7	Tratamiento a largo plazo pacientes con trastorno bipolar	52
3.7.8	Enfoque terapéutico de los antiepilépticos	53
3.7.9	Enfoque terapéutico de los antidepresivos	54
3.7.10	Enfoque terapéutico de los estimulantes en la psicosis	55
3.7.11	Criterios de evaluación de la respuesta.....	55
3.7.12	Toma de decisiones para el cambio de medicación.....	56
3.7.13	Adherencia terapéutica	57
3.7.14	Evaluación y seguimiento de los efectos adversos	57
3.8	INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS	61
3.8.1	Psicoterapias.....	61
3.8.2	Rehabilitación cognitiva.....	63
3.8.3	Terapia electroconvulsiva (TEC) en niños y adolescentes	63
3.8.4	Estimulación magnética transcraneal (EMT)	64
3.8.5	Educación al paciente y a la familia	65
3.9	NECESIDAD DE COORDINACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES DISPOSITIVOS (INGRESOS, HOSPITAL DE DÍA)..	65
3.9.1	Modelos asistenciales.....	65
3.10	CONTINUIDAD ENTRE DISPOSITIVOS Y SERVICIOS DE ATENCIÓN A NIÑOS Y ADOLESCENTES Y A ADULTOS..	68
4	BIBLIOGRAFÍA.....	69
5	ANEXO	77

Listado de abreviaturas

ANF	Anfetamina
ARI	Aripiprazol
ARMS	<i>At-risk mental state</i>
APG	Antipsicóticos de primera generación
ASG	Antipsicóticos de segunda generación
BLIP	<i>Brief Limited Intermittent Psychotic episode, BLIP</i> (en castellano: breve episodio psicótico limitado e intermitente)
CAR	Carbamazepina
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición
CHR	<i>Clinical high risk</i>
CLZ	Clozapina
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (en castellano: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (en castellano: Agencia Europea del Medicamento)
EMT	Estimulación magnética transcraneal
GAF	<i>Global Assessment of Functioning</i>
HAL	Haloperidol
ILD	Inyectables de larga duración
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
K-SADS-PL	<i>Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version</i>
LIT	Litio
M-CIDI	<i>Munich version of the composite international diagnostic interview</i>
MOL	Molindona
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (en castellano: Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y Cuidado)
NOS	<i>Psychotic disorder not otherwise specified</i> (en castellano: Trastorno psicótico no especificado)
OLA	Olanzapina
OXC	Oxcarbapazepina
PANSS	<i>Positive and Negative Symptom Scale</i>
PEP	Primer episodio psicótico
PL	Placebo
PRISM-IV	<i>Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders</i> (en castellano: Entrevista de Investigación Psiquiátrica de Sustancias del DSM-IV y de trastornos mentales)
QUE	Quetiapina
RAND/UCLA	<i>RAND/UCLA Method or the Appropriate Use Method» developed by a group of investigators from the RAND Corporation and the University of California in Los Angeles (UCLA)</i> , (en castellano «Método RAND/UCLA o Método de Uso Apropiado» desarrollado por un grupo de investigadores de la RAND Corporation y la Universidad de California en los Ángeles (UCLA))
RIS	Risperidona
RM	Resonancia magnética
SCAN	<i>Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry</i>

SNS	Sistema Nacional de Salud
SOFAS	<i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale</i>
SPA	Síndrome de psicosis atenuada
SRG	Síndrome de riesgo genético
SRP	Síndrome de riesgo de psicosis
TAC	Tomografía axial computarizada
TCC	Terapia cognitivo conductual
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEC	Terapia electroconvulsiva
UHR	<i>Ultra High Risk</i> (en castellano: Muy alto riesgo)
VAL	Ácido valproico
YMRS	<i>Young mania rating scale</i>
ZIP	Ziprasidona

Interpretación de las tablas de las recomendaciones

N.º; n: Número de la recomendación. Se presentan en orden consecutivo.

NE/GR: nivel de evidencia/grado de recomendación. Se utiliza el sistema SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), a menos que la recomendación provenga de una fuente con graduación propia (ejemplo, Oxford, GRADE, ...), en cuyo caso se especifica la misma.

% (n/m): Porcentaje de acuerdo, donde n es el número de votos a favor de la recomendación y m es el total de votos emitidos.

N.º	Ámbito/temática de la recomendación	NE/GR	Acuerdo % (n= 11/11)
n	Texto de la recomendación Ref. de la evidencia (n)		Relevancia % (n/m) Aplicabilidad % (n/m)
Ref. recom.	Referencia de la recomendación		

Referencia de la recomendación: si la han creado los autores se indica "Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014." Si proviene de alguna otra fuente se cita la misma.

Relevancia % (n/m): Porcentaje de votos relativos a si dicha recomendación es relevante para la práctica clínica, donde n es el número de votos a favor y m es el total de votos emitidos.

Aplicabilidad % (n/m): Porcentaje de votos relativos a si dicha recomendación es aplicable, donde n es el número de votos a favor y m es el total de votos emitidos.

Nota: Las recomendaciones que se exponen en esta guía son el resultado del consenso de los autores, es decir, pueden servir como orientación y pretenden contribuir a mejorar la calidad de la asistencia médica brindada a los pacientes, pero en ningún caso son de obligado cumplimiento ni sustituyen el juicio clínico del personal sanitario.

1 Resumen

1.1 Título del consenso

Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia.

1.1.1 Coordinadores

Dr. Celso Arango López. Servicio de Psiquiatría del Niño y Adolescente. Departamento de Psiquiatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. CIBERSAM. Universidad Complutense de Madrid. Director Cátedra psiquiatría del niño y del adolescente Fundación Alicia Koplowitz-UCM.

Dr. David Fraguas Herráez. Servicio de Psiquiatría del Niño y Adolescente. Departamento de Psiquiatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IISGM, CIBERSAM. Madrid.

Dr. Josefina Castro-Fornieles. Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil. Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM. Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Universidad de Barcelona.

1.1.2 Grupo de expertos participantes/grupo elaborador de recomendaciones (GER)

Dra. Inmaculada Baeza Pertegaz. Servicio de Psiquiatría y Psicología infantojuvenil, Hospital Clínic i Universitari. Barcelona. IDIBAPS. CIBERSAM.

Dña. Sara Barbeito Resa. Psicóloga Investigadora. Departamento Psiquiatría. Hospital Universitario de Álava, sede Santiago Apóstol. Vitoria. CIBERSAM.

Dra. Montserrat Dolz Abadía. Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERSAM.

Dr. Alberto Fernández Jaén. Jefe de la Sección de Neurología Infantil. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Quirón de Madrid. Madrid.

Dra. Aranzazu Fernández Rivas. Jefa de Sección de Psiquiatría Infantojuvenil. Hospital Universitario de Basurto (Bilbao). Profesora asociada de Psiquiatría, Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco.

Dra. Montserrat Graell Berna. Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERSAM.

Dr. Carlos Ímaz Roncero. Psiquiatría, Sección de Psiquiatría Infantojuvenil, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Profesor Asociado Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

Dra. Carmen Moreno Ruiz. Servicio de Psiquiatría del Niño y Adolescente. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid. IISGM, CIBERSAM. Madrid.

Dra. Beatriz Payá González. Servicio de Psiquiatría. Unidad de Psiquiatría infantil. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Dra. Sonia Ruiz de Azúa García. Doctora en Psicología. Hospital Universitario de Álava, sede Santiago Apóstol. Vitoria. CIBERSAM.

Por otra parte, **GOC Networking** ha participado como asesor metodológico y como soporte en el proceso de elaboración de esta guía mediante la secretaría técnica.

1.1.3 Promotor del documento



CIBERSAM
C/ Monforte de Lemos 3-5
Pabellón 6- Sótano
28029 Madrid. Tel: 91.557. 07.95

Avalado por la Asociación Española de Psiquiatría del Niño Y del Adolescente



1.1.4 Referencia de autoría

La referencia de autoría se citará como sigue:

Grupo de trabajo del CIBERSAM para la elaboración de una guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. 2014.

Coordinadores: Celso Arango, David Fraguas, Josefina Castro-Fornieles. Grupo de expertos participantes: Celso Arango, David Fraguas, Josefina Castro-Fornieles, Inmaculada Baeza, Sara Barbeito, Montserrat Dolz, Alberto Fernández Jaén, Aranzazu Fernández Rivas, Montserrat Graell, Carlos Ímaz, Carmen Moreno, Beatriz Payá y Sonia Ruiz de Azúa.

1.1.5 Declaración de interés

Este documento promovido por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, reconocido como CIBERSAM, ha sido elaborado de forma independiente por los miembros expertos que conforman el grupo elaborador de las recomendaciones.

Este trabajo ha sido posible gracias a una ayuda educativa desinteresada por parte de laboratorios Otsuka y Lundbeck.

2 Metodología

Se entiende como **recomendación** cualquier afirmación en el ámbito sanitario asistencial que responde a un nivel de evidencia conocido, es decir, validada por expertos, en ese ámbito del conocimiento, a partir de su experiencia empírica y a través de un proceso formal de consenso.

La elaboración de las recomendaciones de este documento siguió como referencia metodológica para los procesos de la revisión de la literatura, la lectura crítica el documento del Plan de calidad del Ministerio de Sanidad, «Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Manual metodológico» (2).

La metodología de consenso tipo RAND/UCLA utilizada en esta Guía admite un número limitado de expertos que, en este caso, fueron 13. El proceso se fundamenta en las evidencias científicas disponibles sobre el ámbito temático asistencial definido, junto con el juicio u opinión ponderada de los especialistas en función de su experiencia en la práctica clínica habitual.

2.1 Objetivos

Conseguir optimizar y homogeneizar los criterios de toma de decisión sobre la mejor opción en el diagnóstico y el tratamiento, en función de las condiciones clínicas específicas en circunstancias concretas, relacionadas con los primeros episodios psicóticos (PEP) en la infancia y adolescencia.

2.2 Ámbito de las recomendaciones

Dadas las características del índice temático, la metodología aplicada y el panel de expertos participantes, los ámbitos de competencia para los que se considera orientado el documento son:

- A. **Ámbito temático:** Diagnóstico y tratamiento de los PEP en la infancia y adolescencia (menores de 18 años).
- B. **Ámbito poblacional:** Pacientes de ambos sexos menores de edad (18 años) que presenten por primera vez sintomatología psicótica definida como la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonía, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas.
- C. **Ámbito asistencial:** Las recomendaciones formuladas en el presente documento se han realizado de acuerdo con los siguientes puntos críticos del proceso asistencial de los PEP en la infancia y adolescencia:
 - Definición de PEP.
 - Formas clínicas y epidemiología.
 - Diagnóstico diferencial.
 - Elección del recurso terapéutico.
 - Objetivo terapéutico.
 - Plan terapéutico y seguimiento.
 - Coordinación entre los diferentes dispositivos (ingresos, hospital de día).
 - Continuidad entre dispositivos asistenciales de la infancia y adolescencia y los de la edad adulta.
- D. **Ámbito profesional:** Profesionales sanitarios de la salud mental implicados en el diagnóstico y atención de niños y adolescentes con PEP.

2.3 Constitución de los equipos de trabajo

Para la supervisión de la calidad e idoneidad de los procesos y metodología de consenso, así como la identificación del marco temático y validación de todos los materiales intermedios, se contó con un grupo coordinador, formado por tres expertos, los Dres. Celso Arango, David Fraguas y Josefina Castro-Fornieles.

El grupo elaborador de las recomendaciones (GER) formado por 13 expertos, incluidos los coordinadores, se constituyó por especialistas en psiquiatría, neuropediatría y psicología clínica, todos ellos desarrollando su actividad profesional habitual en centros hospitalarios del sistema nacional de salud (SNS) o en centros privados de reconocido prestigio en el momento de prestar su colaboración. Su función fue la revisión y síntesis de la literatura, la elaboración de recomendaciones, discusión y validación de las mismas.

2.4 Identificación del marco temático

Se requirió un acuerdo entre los especialistas para establecer un índice temático, que diera respuesta al perfil práctico que se pretendía conseguir del documento de recomendaciones.

A partir de una propuesta de índice temático (IT) que estructuraba los grandes apartados a tratar, se convocó una sesión presencial, dirigida mediante metodología estructurada y participativa, en la que se presentó la metodología propuesta, para los procesos de definición de los contenidos temáticos, revisión sistemática no exhaustiva de la literatura y consenso tipo RAND/UCLA. En esta misma sesión se comentó el desarrollo del índice inicial dado por el grupo coordinador, a partir de la aplicación de la metodología PICO (pacientes, intervenciones, controles y resultados), lo que permitió expandir y especificar el IT. Posteriormente, se solicitó a los miembros del GER que concretaran aquellos aspectos del índice temático expandido (ITe) susceptibles de profundizar en la revisión de la literatura y los formularan como consulta, para constituir el índice temático consultivo (ITC). El ITC es la base para la elaboración de las matrices de búsqueda, que permitirían realizar la revisión bibliográfica del tema concreto a abordar.

2.5 Revisión sistemática no exhaustiva de la literatura

La revisión sistemática, no exhaustiva, dirigida por expertos, se formalizó mediante una matriz de exploración que definió las características y límites de la búsqueda, así como los criterios que se priorizaron para dar respuesta al ITC planteado. Dada la orientación práctica del proyecto y la probable escasez de contenidos bibliográficos disponibles, se decidió realizar una revisión experta de la literatura, fundamentada en los principales artículos de revisión, guías y consensos, además de aquellos artículos que por su especificidad y actualidad se considerase oportuno incluir.

Los procesos de búsqueda, selección de artículos y lectura crítica se desarrollaron a partir de las recomendaciones del manual de calidad del SNS (2). Se consultaron las siguientes bases de datos: Biblioteca Cochrane, Medline (Pubmed) y Guíasalud. Asimismo y a propuesta del coordinador, se consultaron adicionalmente las siguientes guías de referencia: *Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management, NICE guideline 2012; International early psychosis association writing group. International clinical practice guidelines for early psychosis; British Journal of Psychiatry. 2005; The Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis; Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, y Treatment Guidelines for Children and Adolescents With Bipolar Disorder.*

De la aplicación de las matrices de búsqueda iniciales resultaron 669 publicaciones, que fueron ampliadas a partir de especificaciones demandadas por los expertos en función del ITC a un total de 3.956. Tras un proceso de selección experta que priorizó en base a criterios de actualidad, relevancia, calidad metodológica y calidad de la publicación científica, la revisión se centró en 171 artículos.

2.6 Lectura crítica, síntesis de la bibliografía y elaboración de las recomendaciones

La lectura crítica de los artículos seleccionados fue asumida por el GER. Para realizar la lectura y síntesis de los contenidos susceptibles de dar respuesta a cada punto del ITC, se utilizaron unas plantillas que estructuraban cómo trasponer los contenidos seleccionados y cómo referenciarlos. En la evaluación de la evidencia, se priorizaron la validez interna, la magnitud de la respuesta y la importancia clínica de los resultados, así como su aplicabilidad a unas circunstancias clínicas concretas. El registro en las plantillas de las evidencias y/o experiencias seleccionadas, incluía una breve descripción del estudio/publicación (tipo, método, población, etc.); datos bibliográficos referenciados; número de pacientes y características de los mismos; contexto de realización de las intervenciones y comparadores; medidas de resultados utilizadas; resumen de los resultados principales; comentario sobre los problemas específicos,

y una valoración general del estudio. Durante esta misma fase se formularon las recomendaciones propuestas por cada experto que, a su juicio, mejor orientaban la respuesta a las preguntas formuladas. Una vez finalizado el proceso de revisión, se acomodó todo a un informe final de revisión siguiendo la estructura del ITC.

2.7 Fase de consenso mediante metodología tipo RAND/UCLA

Para alcanzar los acuerdos finales sobre las recomendaciones seleccionadas y elaboradas, se facilitó a cada miembro del GER el informe agregado de la revisión, destacando las afirmaciones, evidencias y recomendaciones propuestas, por cada revisor.

2.7.1 Validación individual del GER

Utilizando un proceso Delphi modificado, las indicaciones fueron valoradas por el GER en dos rondas. En la primera ronda, el informe agregado de la revisión junto a la lista de recomendaciones fue enviado a los expertos, con instrucciones sobre la metodología para puntuar las recomendaciones. La cumplimentación del cuestionario se realizó individualmente, sin que los expertos mantuvieran ningún tipo de comunicación o intercambio de opiniones. Cada experto valoró las recomendaciones, conclusiones o evidencias seleccionadas como respuesta a la pregunta del ITC según tres criterios: Acuerdo, Aplicabilidad y Relevancia. Para cada uno de estos criterios, se definieron tres opciones de respuestas: Sí, No, Duda; asimismo, se facilitó un espacio para recoger comentarios. Los resultados de esta primera ronda se agruparon según los siguientes criterios:

- Validadas: cuando el Sí se obtuvo en >64% de los expertos.
- Descartadas: cuando el NO se obtuvo en >64% de los panelistas.
- Discrepancias: cuando el Sí o el NO no alcanzaron el 64% o cuando la respuesta “DUDA” superó el 55%.

Pasaron a segunda ronda, de reflexión individual, aquellas recomendaciones clasificadas como “discrepancias” y aquellas que los coordinadores consideraron controvertidas por los comentarios recogidos o por los resultados obtenidos en las preguntas sobre Aplicabilidad o Relevancia. En la segunda ronda de valoración individual, cada panelista recibió un documento con sus propias puntuaciones, el resultado global de las puntuaciones de los demás panelistas y los comentarios recogidos por todos los panelistas. El objetivo de esta segunda ronda fue recalificar las recomendaciones aún no validadas o descartadas en la primera ronda.

2.7.2 Sesión de validación grupal

Recogidos los cuestionarios de validación individual de recomendaciones implementados por el GER, se agregaron los resultados, que se expresaron en porcentajes de validación, relevancia y aplicabilidad global, para cada una de las recomendaciones propuestas. En la tabla 1, se describe la evolución de las aseveraciones seleccionadas a partir de la lectura crítica de los expertos y a través de las dos rondas de participación.

Tabla 1. Resultados de la aseveraciones

Recuento global	1.ª Ronda	2.ª Ronda	Reunión
	Revisión Coordinadores	Revisión Coordinadores	Final
Aseveraciones Validadas	153	153	59
Aseveraciones Descartadas	64	111	251
Aseveraciones 2.ª Ronda/reunión	90	46	-
Total	307	310	310

A partir de los resultados de la fase de reflexión individual del GER, estos se discutieron nuevamente mediante técnicas participativas en sesión grupal. El moderador de la reunión señaló las áreas de desacuerdo o confusión para discusión.

Durante la misma, se modificó la estructura de la lista de aseveraciones ampliándola, simplificándola, añadiendo o eliminando apartados. De las recomendaciones finalmente validadas en la reunión, algunas quedaron pendientes de una ronda de validación más con el borrador del informe, una vez incluidas las indicaciones y revisiones complementarias de los expertos recogidas en la sesión presencial. Tras la reunión se elaboró el acta de la misma resumiendo los acuerdos alcanzados y se validó por todos los expertos, incluyendo a aquéllos que no pudieron asistir a la reunión.

2.8 Edición del documento de consenso

Los resultados de la sesión grupal se agregaron en un documento en formato de primer borrador de informe final, que fue revisado por el grupo coordinador.

A partir de la validación de las recomendaciones, se procedió a determinar de manera definitiva el nivel de evidencia y grado de recomendación referido en el original (artículo de revisión o guía fuente) o en su caso y por su defecto, se procedió a la categorización por los criterios del sistema de *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (3)(SIGN)* modificado.

Tabla 2. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia científica	
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+
Buena práctica clínica	
V	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del grupo de expertos.

La clasificación del SIGN, infravalora la metodología de validación que no requiere de ensayos clínicos, como sería el caso de hipótesis experimentales relacionadas con el diagnóstico. Es este el motivo que para temas no relacionados con intervenciones terapéuticas se prefiera utilizar el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (4)(CMBE), que sí permite ponderar estas situaciones.

Tabla 3. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación para preguntas sobre diagnóstico

Niveles de evidencia científica	
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1 .
Ib	Estudios de nivel 1 .
II	Estudios de nivel 2 . Revisión sistemática de estudios de nivel 2 .

Niveles de evidencia científica	
III	Estudios de nivel 3 . Revisión sistemática de estudios de nivel 3 .
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen: <ul style="list-style-type: none"> • Comparación enmascarada con una prueba de referencia («patrón oro») válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: <ul style="list-style-type: none"> • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia («patrón oro») inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). • Comparación no enmascarada. • Estudios casos-control.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.
Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Finalmente, junto con cada recomendación, se presentó el porcentaje de acuerdo final alcanzado en la 1.ª, 2.ª ronda o reunión presencial, junto con el porcentaje de relevancia y aplicabilidad obtenido de las valoraciones individuales.

Tras la revisión del primer borrador del informe, se les facilitó un documento tipo cuestionario para que revalidaran los cambios finales del documento en lo que se refiere a las recomendaciones y, de esta manera, consiguieran los porcentajes finales de aceptación de las recomendaciones, respecto a su validez, relevancia y aplicabilidad.

Tras la validación final del primer borrador, se adoptaron los cambios que conformaron el Informe definitivo del consenso.

3 Acuerdos y recomendaciones

3.1 Definición de primer episodio psicótico (PEP)

Se pueden encontrar en la literatura científica muchas definiciones distintas de PEP. La utilidad de aceptar una definición acordada entre distintos clínicos, añadida a la metodología participativa que exige esta guía, permitió alcanzar un acuerdo.

Definición del primer episodio psicótico (PEP)
Un PEP consiste en la presencia, por primera vez, de sintomatología psicótica definida como la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonia, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas.
<i>Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.</i>

3.2 Formas clínicas y epidemiología

Los datos epidemiológicos de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes son muy limitados. El Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) estima que la prevalencia de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 5 y 18 años es del 0,4% (con una prevalencia media poblacional en el Reino Unido del 0,7%). La esquizofrenia representa el 24,5% de todas las admisiones psiquiátricas en los jóvenes de 10 a 18 años, con un aumento exponencial durante los años de la adolescencia. El mayor aumento de la incidencia aparece a partir de los 15 años de edad (5).

La investigación epidemiológica ha demostrado que las alucinaciones y los delirios, síntomas clásicos de la psicosis, son mucho más frecuentes en la población con diagnóstico de psicosis que en aquellos sin diagnóstico. Sin embargo, estos síntomas son especialmente frecuentes en la infancia y la adolescencia, incluso en ausencia de criterios diagnósticos de psicosis. Investigaciones longitudinales han mostrado una relación entre la presencia de síntomas psicóticos en la adolescencia y un aumento del riesgo de trastornos psicóticos en la edad adulta. Ahora bien, son necesarias más investigaciones que permitan profundizar en las consecuencias de esta asociación (6).

3.2.1 Síntomas psicóticos aislados

3.2.1.1 ¿Cuál es la prevalencia de síntomas psicóticos aislados en la población general?

No se dispone de datos epidemiológicos específicos, aunque sí se podría formular una aproximación epidemiológica a partir de cohortes poblacionales. La revisión sistemática y el metanálisis de Van Os y colaboradores (7), incluyó un total de 47 estudios en la población general sobre 35 cohortes de sujetos en los que se realizaron entrevistas o se administraron cuestionarios sobre la presencia de síntomas psicóticos (o experiencias psicóticas) subclínicos. La mediana de las prevalencias e incidencias observadas fueron, respectivamente, de alrededor del 5% y el 3%.

Al interpretar estos resultados, es importante tener en cuenta los potenciales sesgos metodológicos relacionados con el uso de cuestionarios autoaplicados en algunos de estos estudios, que conllevan un riesgo de sobrevalorar o infravalorar la presencia de síntomas psicóticos.

El análisis agregado establece una relación entre el riesgo de aparición de síntomas psicóticos en la infancia y adolescencia con la adversidad social en la edad adulta, el consumo de drogas psicoactivas, así como el sexo masculino y la condición de emigrante. La pequeña diferencia existente entre la tasas de prevalencia e incidencia junto con los datos de los estudios de seguimiento, indica que aproximadamente el 75%-90% de los síntomas psicóticos son transitorios y desaparecen con el tiempo. Sin embargo, los datos sugieren que la expresión transitoria de sintomatología sugestiva de psicosis puede llegar a ser anormalmente persistente y, de esta situación, pasar a ser clínicamente relevante como consecuencia de un grado variable de deterioro del funcionamiento social y académico del paciente. En los casos en que se observan factores de predisposición acompañados de una evolución clínica persistente hacia el deterioro psicótico del paciente, se debe considerar una posible predisposición genética del individuo, que influye en una evolución de mal pronóstico cuando se acompaña de factores ambientales.

Prevalencia de síntomas psicóticos aislados en la población general

La mediana de la prevalencia de síntomas psicóticos aislados en la población general a partir del análisis agregado de 47 estudios sobre 35 muestras poblacionales fue de aproximadamente del 5% y la incidencia del 3%. El 75%-90% de los síntomas psicóticos en la población general son de carácter transitorio.

Ref. (7)	Van Os J y cols. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. <i>Psychol Med.</i> 2009; 39(2):179-95.
----------	---

3.2.1.2 ¿Cuál es la prevalencia de síntomas psicóticos aislados en la población de niños y adolescentes?

En la revisión sistemática exhaustiva de Kelleher y colaboradores, publicada en 2012, sobre la prevalencia de síntomas psicóticos en niños y adolescentes, se identificaron 19 estudios poblacionales en los que se administraron cuestionarios de identificación clínica. Los resultados muestran una mediana de prevalencia de síntomas psicóticos del 17% entre los niños de 9-12 años y del 7,5% entre los adolescentes de 13-18 años (8).

Prevalencia de síntomas psicóticos aislados en la población de niños y adolescentes

Los síntomas psicóticos son relativamente comunes en los jóvenes, especialmente en la infancia. Los estudios muestran que su prevalencia es mayor en los niños de edades entre 9 y 12 años (17%) que entre los jóvenes de entre 13 y 18 años (7,5%).

Ref. (8)	Kelleher J y cols. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. <i>Psychol Med.</i> 2012;42(9):1857-63.
----------	--

3.2.1.3 Prevalencia de síntomas psicóticos en pacientes con discapacidad intelectual secundaria a alteraciones genéticas conocidas: ejemplo del síndrome de delección 22q11.2

La prevalencia de síntomas psicóticos en la población de personas con discapacidad intelectual es difícil de establecer, entre otras razones por la dificultad en diferenciar síntomas psicóticos, como las alucinaciones, de otras manifestaciones propias de sus limitaciones cognitivas. Sin embargo, algunos estudios ponen de manifiesto que el síndrome de delección del cromosoma 22q11.2, se relaciona con un aumento del riesgo de psicosis y de discapacidad intelectual (9). Recientemente, el grupo colaborador en *The International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome*, ha publicado los resultados de la evaluación de una amplia cohorte de pacientes (n=1.402), con el síndrome de delección del cromosoma 22q11.2. De éstos, 165 se encontraban entre los 6 y 24 años de edad. Los resultados apuntan que los trastornos de déficit de la atención e hiperactividad son los más frecuentes en estos niños (37,10%), con mayor expresión en el género masculino, y que el padecimiento de este síndrome es uno de los mayores factores de riesgo para la psicosis. La ansiedad y los trastornos del desarrollo también fueron habituales en el perfil de morbilidad de estos pacientes. Las conclusiones de los autores enfatizan la necesidad de vigilar y reducir la probabilidad de padecer la psicopatología a largo plazo en el síndrome de delección 22q11.2 (10).

3.2.1.4 ¿Cuál es la prevalencia de síntomas psicóticos en la población con trastorno del espectro autista?

En el pasado se tendía a atribuir todos los problemas psiquiátricos de los niños y adultos con autismo al autismo en sí mismo, pero actualmente existe la tendencia de considerar estos síntomas como trastornos comórbidos si cumplen los criterios diagnósticos. Entre el autismo y la psicosis existen aspectos clínicos y biológicos comunes, lo que dificulta poder establecer la relación de prevalencia de síntomas psicóticos en la población autista. Por eso, los estudios presentan una amplia variabilidad de resultados y criterios de análisis (11).

El estudio de cohortes de Bevan Jones y colaboradores (12) planteó como objetivo del estudio explorar si los niños con rasgos autistas tempranos (problemas de interacción social y comunicación, retraídos y con conductas repetitivas) tienen más probabilidades de presentar sintomatología psicótica en la adolescencia temprana. De los 6.439 sujetos (adolescentes de 12 años que a los 7-8 años habían presentado rasgos o signos/síntomas del espectro del autismo) que completaron la evaluación clínica, el 11,55% presentó sintomatología psicótica. Los autores concluyeron que la presencia de rasgos autistas o problemas del lenguaje a los 7-8 años se asoció con un aumento de la prevalencia de síntomas psicóticos a los 12 años. Estos resultados pueden interpretarse como el resultado de una etiología compartida o la expresión de un factor de predisposición.

3.2.1.5 ¿Cuál es la incidencia de síntomas psicóticos aislados en la población que busca ayuda o atención sanitaria?

No se dispone de datos fiables de incidencia en nuestro ámbito asistencial. Sin embargo, se puede afirmar que entre la población que demanda de forma proactiva la asistencia es frecuente la presencia de sintomatología psicótica, aun

no siendo el motivo principal de consulta. En la experiencia de Yung y colaboradores (13), para evaluar la capacidad predictiva de criterios de alto riesgo de padecer trastornos psicóticos, se puso de manifiesto que en la submuestra de los jóvenes que respondían al perfil de población que demandan asistencia, la tasa de transición fue mucho menor que en las cohortes sin demanda asistencial específica (16% versus 40%), por lo que es necesario tener precaución en su manejo.

3.2.1.6 ¿Cuál es la evolución de los síntomas psicóticos aislados en la infancia y adolescencia?

Los síntomas psicóticos aislados o experiencias psicóticas son comunes en la infancia y adolescencia y no implican necesariamente la presencia de un trastorno psicótico. Sin embargo, la presencia de expresiones psicóticas subclínicas puede suponer un riesgo de desarrollo de psicosis. Wigman y colaboradores (14) realizaron un seguimiento longitudinal de 6 años en una cohorte de niños de 10 a 11 años, mediante la implementación del cuestionario autoadministrado *Youth Self Report*. Se pudieron identificar 4 grupos evolutivos distintos según la caracterología de la expresión clínica: baja, en aumento, decreciente y persistente. El patrón «persistente», asociado al consumo de cannabis, trauma infantil, problemas en el desarrollo, condición de minoría étnica, se relacionó con una mayor prevalencia de trastornos psicóticos acompañados de angustia, problemas sociales e inestabilidad afectiva. De los 2.230 niños de 10-11 años, un 9% de aquellos que habían presentado experiencias psicóticas a los 10 años describían un aumento o persistencia de estas experiencias (7% aumento, 2% persistencia) a los 16 años de edad. Los autores concluyeron que la desviación inicial en el desarrollo del niño asociado con la expresión de la sintomatología psicótica está supeditada al grado de interacción posterior con factores de riesgo ambiental, que actúan como inductores, en primer lugar de la persistencia de las experiencias psicóticas y, en segundo lugar, de la progresión a la aparición de la necesidad de atención y cuidados asistenciales. La comprensión de la dinámica longitudinal de los estados de riesgo en muestras representativas puede contribuir al desarrollo de la intervención temprana en la psicosis específica.

Evolución de síntomas psicóticos aislados en la población general de niños y adolescentes	
Las pruebas sobre la sinergia entre la expresión de clínica psicótica en los niños y la influencia de factores de riesgo ambiental que actúan como inductores de un patrón de persistencia de la sintomatología psicótica en la adolescencia, sugiere la necesidad de profundizar en estudios experimentales que permitan el desarrollo de intervenciones terapéuticas tempranas y eficaces.	
Ref. (14)	Wigman JT y cols. Evidence for a persistent, environment-dependent and deteriorating subtype of subclinical psychotic experiences: a 6-year longitudinal general population study. <i>Psychol Med.</i> 2011;41(11):2317-29.

Tabla 4. Datos epidemiológicos de síntomas psicóticos aislados

Medición	Población	Resultado	Ref.
Prevalencia	Población general (niños, adolescentes y adultos)	Mediana: 5,3%, rango intercuartil: 1,9%-9,4%.	(7)
Prevalencia	Población de niños y adolescentes	9-12 años: 17%. 13 a 18 años: 7,5%.	(8)
Prevalencia	Pacientes con síndrome de deleción 22q11.2	<18 años: 73,9%-77,9% <15 años: 50,0%-60,3%	(9)
Prevalencia	Pacientes con trastorno del espectro autista o rasgos autistas	12 años: 11,55%	(12)
Incidencia	Población que busca ayuda o atención sanitaria (<i>help-seekers</i>)	Del 49% de pacientes con muy alto riesgo (UHR), un 16% acabó desarrollando una psicosis a los 2 años de seguimiento.	(13)
Evolución	Población de niños y adolescentes	Un 9% de aquellos que habían presentado experiencias psicóticas a los 10 años, describían un aumento o persistencia de estas experiencias (7% aumento, 2% persistencia) a los 16 años de edad.	(14)

3.2.2 Formas clínicas precoces

3.2.2.1 ¿Cuáles son los criterios de diagnóstico del síndrome psicótico atenuado (SPA)?

Según la DSM-5 (15), los síntomas psicóticos atenuados son similares a la psicosis pero están por debajo del umbral de un trastorno psicótico completo. En comparación con los trastornos psicóticos, los síntomas son menos graves y más transitorios, y la introspección está relativamente conservada. Los criterios diagnósticos utilizados por la DSM-5 son los siguientes:

Categoría A: La presencia de manera atenuada, de al menos uno de los siguientes síntomas, con un juicio de realidad relativamente intacto, bien sea de gravedad o frecuencia suficientes como para justificar la atención clínica:

1. Delirios
2. Alucinaciones
3. Discurso desorganizado

Categoría B: Los síntomas deben haber estado presentes al menos una vez a la semana durante el último mes.

Categoría C: Los síntomas deben haber comenzado o empeorado en el último año.

Categoría D: Los síntomas son suficientemente angustiantes e incapacitantes para el individuo como para justificar la atención clínica.

Categoría E: Los síntomas no se explican mejor por otro trastorno mental, incluyendo un trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas, y no son atribuibles a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Categoría F: Nunca se han cumplido criterios para ningún trastorno psicótico.

3.2.2.2 ¿Cuáles son los criterios de diagnóstico del síndrome de riesgo psicótico (SRP)?

El metanálisis de Fusar-Poli y colaboradores (16), incluyó en su valoración estudios con criterios moderadamente similares a lo que los especialistas conocen como SRP y al que también se refieren otros autores como *Clinical high risk* (CHR), *Ultra High risk* (UHR), *At-risk mental state* (ARMS), «síndrome de riesgo prodrómico para la psicosis» o «pródromo» (17, 18). Todos ellos hacen referencia a la fase previa a la psicosis y describen a sujetos que presentan síntomas potencialmente precursores de psicosis. Los autores de esta revisión coincidieron en identificar dos grupos de criterios diagnósticos: los criterios UHR y los criterios de síntomas básicos.

Criterios UHR: El diagnóstico requiere la presencia de 1 o más de los siguientes síndromes:

1. **Síntomas psicóticos atenuados (SPA):** Estos síntomas son los pertenecientes al SPA descrito anteriormente (apartado 3.2.2.1), basado en la presencia de síntomas psicóticos positivos (delirios, alucinaciones o desorganización del pensamiento) presentados de forma atenuada.
2. **Episodio psicótico breve, intermitente y limitado (del inglés *Brief Limited Intermittent Psychotic episode*, BLIP):** Presencia de sintomatología psicótica franca, presentada durante no más de una semana y que remite espontáneamente.
3. **Síndrome de riesgo genético (SRG):** Se define por tener un familiar de primer grado con diagnóstico de trastorno psicótico, o bien, padecer un trastorno de personalidad esquizotípico, ambos acompañados por un marcado deterioro en el funcionamiento global (disminución de 30 puntos de la escala de funcionamiento global (del inglés *Global Assessment of Functioning*, GAF) en el último año.

3.2.2.3 ¿Cuál es la incidencia/prevalencia del SRP?

Actualmente, la prevalencia del SRP, también conocido como síndrome de alto riesgo (CHR o UHR), en la población general es desconocida dada la falta de consenso todavía existente alrededor del diagnóstico de alto riesgo clínico para la psicosis y la ausencia de criterios específicos y únicos para su evaluación. Muchos estudios se centran en la identificación de la sintomatología psicótica subclínica en la población general. La investigación epidemiológica actual, basada en entrevistas estructuradas y en cuestionarios para la evaluación de la sintomatología psicótica, muestra una prevalencia de aproximadamente un 4%-8% para los síntomas psicóticos o experiencias cuasipsicóticas en la población general (niños, adolescentes y adultos) (7, 19).

La revisión sistemática publicada en 2013 por Linscott y Van Os (20), realizada a partir de 61 cohortes, reveló una incidencia anual del 2,5% y una prevalencia estimada del 7,2% en la población general. El metanálisis identificó como principales factores relacionados con el mayor riesgo, la menor edad, la pertenencia a grupos sociales minoritarios, la condición de inmigrante, el desempleo, el estado civil de soltero, el consumo de alcohol, el consumo de cannabis,

el estrés, la urbanicidad y la historia familiar de la enfermedad mental. Los pacientes con antecedentes de episodio psicótico se relacionaron de forma consistente con una mayor probabilidad de padecer un patrón persistente. Esta relación entre la caracterización prodrómica de síntomas psicóticos y la confirmación diagnóstica de episodios psicóticos en edades posteriores, se ha confirmado en estudios de cohortes como el de Kelleher y colaboradores (21).

En cuanto a la población infantojuvenil, estudios recientes sugieren tasas mayores que las encontradas en la población adulta, mostrando una prevalencia de las experiencias psicóticas del 17%-23% en niños de edades entre los 9 y 12 años y una prevalencia del 7% en niños de entre 13 y 18 años (6, 8). En esta última revisión sistemática se incluye el análisis de 19 estudios realizados antes del 2011 en la población de niños de entre 9 y 12 años y de adolescentes de entre 13 y 18 años, con el objetivo de identificar la prevalencia de las experiencias psicóticas o los síntomas psicóticos en la población infantojuvenil general. Los autores reportan una prevalencia mayor en los niños (9-12 años), con tasas de alrededor del 17%, que en los adolescentes (13-18 años), con tasas de alrededor del 7,5%.

3.2.2.4 ¿Cuál es la evolución de los pacientes con SRP?

La evolución de los pacientes con SRP es un aspecto clave en el estudio de este síndrome, dada la importancia de la identificación precoz de la psicosis para retrasar y/o evitar la aparición del trastorno. El riesgo de transición a psicosis en muestras de individuos con SRP varía en función de los estudios y los resultados son aún inconsistentes. Los datos publicados sugieren que menos del 40% de los individuos con SRP desarrollarán una psicosis en un periodo de tiempo relativamente corto (entre 1 y 3 años) (22). Sin embargo, las tasas de transición observadas en los últimos estudios (alrededor del 16%) son menores que las encontradas con anterioridad (en torno al 40%), sugiriendo una disminución de la tasa de transición a psicosis en los últimos tiempos. Las causas de este decrecimiento no están claras: puede ser debido a una detección e intervención más precoz en los individuos de alto riesgo (previniendo o retrasando el inicio del trastorno) o al aumento de falsos positivos debido a la inclusión de casos por el hecho de existir servicios especializados (23).

El metanálisis de Fusar-Poli y colaboradores (16) se diseñó con el objetivo de conocer el riesgo de transición a psicosis de los pacientes con SRP. Incluyó 27 artículos (entre los años 1996 y 2011), que comprenden un total de 2.502 pacientes de edades adultas e infantojuveniles (edad media: 19,6±3,6 años). El análisis de los datos mostró una tasa de transición a la psicosis del 18% tras 6 meses, 22% después de un año, 29% a los 2 años y 36% a los 3 años.

Transición del síndrome de riesgo a psicosis	
El SRP se asocia con un riesgo muy alto de desarrollar psicosis en los primeros 3 años de la presentación clínica y el riesgo acumulado aumenta progresivamente durante de este periodo. El riesgo de transición varía con la edad del paciente, la naturaleza del tratamiento proporcionado y la forma en que el síndrome y la transición a la psicosis se definen. Ref. (16, 22, 23)	
Ref. (16)	Fusar-Poli P y cols. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(3):220-9.

La mayoría de trabajos sobre la evolución de pacientes con SRP se centran en estudiar las tasas de conversión a trastorno psicótico. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes que inicialmente cumplían criterios de SRP no transitan a psicosis. Estudios recientes sugieren que una parte del grupo de pacientes que no transitan presentan un síntoma psicótico atenuado a los 2 años de evolución y un peor funcionamiento social y de rol en comparación a sujetos sanos (24). Otros autores (25) encuentran resultados similares, hallando un patrón clínico basal diferente en el grupo que no transita a psicosis (falsos positivos) respecto al que sí transita, que plantea la posibilidad de redefinir los criterios de alto riesgo para la psicosis. Estos datos pertenecen a un estudio longitudinal de 2 años de seguimiento centrado en la evolución de los pacientes identificados como de alto riesgo clínico, en inglés *clinical high risk* (CHR), que no transitan a psicosis. Los resultados del estudio muestran que de 84 pacientes de alto riesgo evaluados al inicio, el 30% transitaron a psicosis a los 2 años de seguimiento, el 36% había remitido sintomáticamente y el 30% mostraba una recuperación funcional a los 2 años. El subgrupo de pacientes que no transitaron a psicosis y que mostraron esta mejoría clínica, presentaban inicialmente menor gravedad clínica y funcional prodrómica.

Tabla 5. Datos epidemiológicos en el síndrome de riesgo de psicosis

Medición	Población	Resultado	Ref.
Prevalencia	Población general con niños, adolescentes y adultos	4-8%	(7, 20, 21)
Prevalencia	Población Infantojuvenil	9-12 años: 17%-23%. 13-18 años: 7%.	(6, 8)
Evolución	Población general con niños, adolescentes y adultos	16%-40% (entre 1 y 3 años)	(16, 22, 23, 25)

3.2.3 Otros síndromes

El DSM-IV y DSM-5 definen el **trastorno psicótico breve** como una entidad diagnóstica escasamente investigada que consiste en la presencia de al menos un síntoma psicótico positivo (delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado y conducta desorganizada o catatónica) que aparece de forma súbita, cuya duración es de al menos 1 día pero inferior a un mes, con resolución completa retornando al nivel de funcionamiento habitual. El episodio no cumple criterios diagnósticos de ningún otro trastorno psicótico. Puede presentarse con antecedentes de un acontecimiento estresante o no, o iniciarse en el periodo de posparto (15). No se dispone de datos epidemiológicos fiables.

Síntomas básicos de psicosis

Son manifestaciones sutiles, subclínicas y principalmente autopercebidas, de déficit en varios dominios, incluyendo la percepción, el pensamiento, el lenguaje y la atención (por ejemplo: interferencia/perseverancia del pensamiento, alteraciones en la comprensión del lenguaje, alteración de la percepción visual, etc.) (26, 27). Éstos difieren de los síntomas psicóticos clásicos en cuanto a que son independientes del contenido inusual del pensamiento y a que el juicio de realidad y la conciencia de enfermedad se mantienen intactos.

Algunos autores coinciden en dar importancia a los **síntomas psicóticos inespecíficos** y los **síntomas psicóticos negativos atenuados**, como otro importante grupo de síntomas a incluir en el diagnóstico del SRP. En este grupo se encuentran síntomas presentados de forma atenuada tales como el aislamiento social, la abulia y la disminución del funcionamiento global y la restricción emocional del yo, entre otros (28, 29). Lencz y colaboradores, a partir de los resultados de su estudio realizado en 82 adolescentes, pusieron énfasis en la importancia de considerar los síntomas negativos e inespecíficos en el diagnóstico del SRP (30). Otros autores también observaron el valor predictivo de los síntomas negativos, que se muestran más graves y persistentes a lo largo del tiempo en aquellos pacientes que transitaron a psicosis (31-33).

3.2.4 Primer episodio psicótico (según DSM-IV, DSM-5 o CIE-10)

3.2.4.1 ¿Cuál es la prevalencia/incidencia de primeros episodios psicóticos (PEP) en la infancia y adolescencia?

Como se ha apuntado en la introducción del presente documento, los PEP, cuando se expresan en la infancia y la adolescencia, a menudo cursan, sobre todo en las etapas iniciales, con una clínica sutil e inespecífica de duración variable, que hace difícil la identificación de las experiencias y síntomas iniciales. Por tanto, no es raro que se disponga de escasos datos epidemiológicos de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes. Datos del NICE, estiman una prevalencia de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 5 y 18 años del 0,4% (estando la prevalencia media poblacional del Reino Unido en el 0,7%) (5).

Gillberg y colaboradores analizaron un registro de casos de la ciudad sueca de Göteborg, con población de 13 a 19 años, que mostró una prevalencia para todas las psicosis de 0,9 x 10.000 habitantes a los 13 años y de 17,6 x 10.000 habitantes a los 18 años (34).

Tabla 6. Epidemiología del primer episodio psicótico

Medición	Síndrome	Población	Resultado	Referencia
Prevalencia	PEP	Infantojuvenil	13 años: 0,9 x 10.000 habitantes. 18 años: 17,6 x 10.000 habitantes.	(34)

3.2.4.2 ¿Es estable el diagnóstico del PEP en la infancia y adolescencia?

En adultos, el diagnóstico de PEP suele ser estable de forma longitudinal cuando es de esquizofrenia o trastorno bipolar, pero tiende al cambio cuando es de trastorno psicótico no especificado o trastorno psicótico breve.

Antes de las aportaciones de Kolvin (35), todas las presentaciones de psicosis infantil se agruparon con la esquizofrenia. A partir de este momento y de su influencia en el DSM-II (36), se discriminan entre las presentaciones infantiles de esquizofrenia, autismo y otras psicosis infantiles, considerándolas entidades separadas y creando así una complejidad en el diagnóstico. Las particularidades de la expresión clínica en la infancia y adolescencia y las diferencias metodológicas de los diferentes estudios realizados, hacen poco consistentes las conclusiones de los estudios acerca de la estabilidad diagnóstica de un PEP en la infancia y adolescencia (5). Se puede considerar que existe mayor inestabilidad diagnóstica en la población adolescente, probablemente porque las manifestaciones de la psicosis se ven influidas por los procesos de desarrollo emocional, social y cognitivo (37), propios de la adolescencia. La revisión de Natasja Menezes y colaboradores, analizando la evolución del diagnóstico y de las variables predictivas tras un PEP en adolescentes (edad 13-19 años) y adultos, concluyó que el funcionamiento psicosocial medido con la escala GAF constituye el mejor predictor diagnóstico (38).

El estudio de Castro-Fornieles y colaboradores (39) con un diseño de seguimiento prospectivo de dos años de 83 pacientes entre 9 y 17 años con un PEP, evaluados con la entrevista diagnóstica *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version*, halló que la consistencia global de los diagnósticos fue del 63,9%. El 92,3% de los diagnósticos de trastorno bipolar y el 90% de los de esquizofrenia presentaron una elevada estabilidad diagnóstica, mientras que en la depresión psicótica (37,5%) y el trastorno psicótico no especificado (11,8%) se mostró baja. La estabilidad diagnóstica del trastorno psicótico breve fue nula (0%) a los dos años.

Estabilidad en el diagnóstico de primer episodio en la infancia y adolescencia	
Los resultados del estudio de Castro-Fornieles y colaboradores indican que la homogeneidad del método y el criterio en la evaluación de los pacientes influyen en los resultados observados de estabilidad diagnóstica tras un PEP. Ref. (39)	
Ref.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.

3.2.4.3 ¿Cuál es la prevalencia/incidencia de la esquizofrenia en la infancia y adolescencia?

La prevalencia e incidencia específica de la esquizofrenia para la población menor de 18 años está poco estudiada y, prácticamente, ningún estudio de incidencia diferencia entre grupos de edad infantil y adolescentes. Muchos de los estudios sobre prevalencia de la esquizofrenia de inicio temprano (inicio antes de los 18 años de edad) se centran en un espectro amplio de la esquizofrenia y excluyen ciertos grupos de edad, ya que la esquizofrenia en niños menores de 6 años aún no está establecida, situando el límite inferior de edad en la población adolescente y/o presentando los resultados sin estratificar por rango de edad. Los estudios disponibles sugieren que la incidencia de la esquizofrenia está sujeta a una importante variabilidad en función de la edad, el sexo, la zona geográfica y otros factores ambientales (40, 41). Se estima que la prevalencia global de la esquizofrenia se sitúa aproximadamente en el 1%, con algunas variaciones en función de los diseños y criterios aplicados entre los estudios y factores ambientales y del desarrollo del niño, como edad, sexo y tipo de población, entre otros.

El análisis transversal realizado en una muestra de 9.006 niños que participaban en un estudio longitudinal de seguimiento, con edades entre 5 y 17 años atendidos en 45 programas de salud mental para niños y adolescentes en los EE. UU. entre los años 1997 y 2005, comparó diferentes variables clínicas y sociodemográficas entre la muestra con trastorno de perfil esquizofrénico y aquella sin trastorno de perfil esquizofrénico. El diagnóstico se realizó en base a los criterios DSM-IV utilizando las historias clínicas de los pacientes. El resultado fue que un 5% de la muestra total presentaba un trastorno de perfil esquizofrénico, y de este 5%, un 16% tenía el diagnóstico específico de esquizofrenia. Se observó una mayor prevalencia en personas de etnias afroamericana e hispana (42).

El estudio de Okkels y colaboradores (43) realizado en Dinamarca midió la incidencia estandarizada por edad del diagnóstico de esquizofrenia de inicio precoz, utilizando un registro de casos de pacientes admitidos en hospitales psiquiátricos desde 1971 hasta finales del 2010, y estimó la incidencia para el periodo total del estudio entre 1971 y 2010 y para los intervalos de 1971 a 1993 y de 1994 a 2010. Las incidencias por periodos interanuales e intervalos de edad son las siguientes:

Periodo 1971-1993:

- 0 a 18 años: incidencia de 1,80 (intervalo de confianza (IC) 95%: 1,79-1,82) x 100.000 habitantes y año
- 12 a 18 años: incidencia de 5,02 (IC 95%: 4,92-5,11) x 100.000 habitantes y año

Periodo 1994-2010:

- 0 a 18 años: incidencia de 5,15 (IC 95%: 5,10 5,20) x 100.000 habitantes y año
- 12 a 18 años: incidencia de 15,73 (IC 95%: 15,22-16,22) x 100.000 habitantes y año

Periodo 1971-2010:

- 0 a 18 años: incidencia de 3,17 (IC 95%: 3,16-3,18) x 100.000 habitantes y año
- 12 a 18 años: incidencia de 9,10 (IC 95%: 9,00-9,21) x 100.000 habitantes y año

En otro estudio de seguimiento (44) realizado en Jerusalén, con una gran cohorte seguida desde el nacimiento hasta los 29 a 41 años, se incluyeron todos los pacientes ingresados en hospitales generales, hospitales de día o atendidos en urgencias con trastornos del espectro de la esquizofrenia utilizando los códigos CIE-10. De la cohorte final de 46.388 hombres y 43.680 mujeres, el estudio presenta resultados por sexo y estratificados en 3 rangos de edad, pero contemplando todo el espectro de la esquizofrenia. Las incidencias por periodos interanuales y diferenciadas por sexo son las siguientes:

Periodo 5-9 años:

- Hombres: incidencia de 2,2 x 100.000 habitantes y año
- Mujeres: incidencia de 2,8 x 100.000 habitantes y año

Periodo 9-14 años:

- Hombres: incidencia de 5,3 x 100.000 habitantes y año
- Mujeres: incidencia de 8,0 x 100.000 habitantes y año

Periodo 15-19 años:

- Hombres: incidencia de 60,6 x 100.000 habitantes y año
- Mujeres: incidencia de 45,1 x 100.000 habitantes y año

3.2.4.4; Cuál es la prevalencia/incidencia del trastorno esquizoafectivo en la infancia y adolescencia?

El trastorno esquizoafectivo es un trastorno nosológicamente situado entre la esquizofrenia y los trastornos afectivos. Ha sido menos estudiado que las dos entidades anteriores y existen pocos datos epidemiológicos de la prevalencia o incidencia de este trastorno en la infancia o la adolescencia. A pesar de que en la revisión sistemática no se hallaron datos en la población general, el estudio CAFEPS, realizado con una muestra de pacientes con un PEP (45) y de seguimiento longitudinal a dos años, encontró una prevalencia de trastorno esquizoafectivo del 2,7% en una muestra de 110 pacientes con PEP de entre 9 y 17 años.

3.2.4.5; Cuál es la prevalencia/incidencia del trastorno bipolar en la infancia y adolescencia?

A diferencia de lo que ocurre en la población adulta, existen escasos datos sobre la prevalencia del trastorno bipolar en la población de niños y adolescentes. El metanálisis de Van Meter publicado en 2010, realizado con el objetivo de revisar todos los estudios epidemiológicos publicados sobre manía o trastorno bipolar pediátrico, encontró que la tasa de trastorno bipolar es del 1,8% (IC 95%: 1,1%-3,0%). No se observaron diferencias significativas en las tasas medias entre los estudios de los Estados Unidos y de fuera de los Estados Unidos. Las estimaciones más altas provienen de estudios que utilizaron definiciones amplias e incluyeron el trastorno bipolar no especificado. El año de realización de los estudios se correlacionó negativamente con la prevalencia de trastorno bipolar ($r = -0,04$); de modo que, a más reciente mayor prevalencia, aunque esta relación dejó de ser significativa al controlar por las diferencias metodológicas entre los estudio. En opinión de los autores, la disparidad de los criterios de diagnóstico fue la principal razón de las diferencias observadas entre las tasas de los estudios analizados (46).

3.2.4.6 ¿Cuál es la prevalencia/incidencia del trastorno psicótico no especificado en la infancia y adolescencia?

A pesar de no haber encontrado datos epidemiológicos en muestras de la población general sobre el trastorno psicótico no especificado, en el estudio CAFEPS (45), ya comentado en el apartado sobre trastorno esquizoafectivo, se halló que el diagnóstico más común en la evaluación de trastornos psicóticos en pacientes con reciente diagnóstico de PEP era el de trastorno psicótico no especificado, presente en la evaluación basal, en el 20,5% de la muestra de 110 pacientes. Sin embargo, a los 2 años de seguimiento, sólo el 6% mantuvo un diagnóstico de trastorno psicótico no especificado (39).

3.2.4.7 ¿Cuál es la prevalencia/incidencia de la depresión mayor con síntomas psicóticos en la infancia y adolescencia?

Actualmente, hay pocos estudios sobre prevalencia/incidencia de la depresión mayor con síntomas psicóticos en niños y adolescentes. En el estudio CAFEPS (39), ya mencionado en apartados anteriores, un 9,6% de la muestra de pacientes con PEP presentaba un diagnóstico de depresión con síntomas psicóticos en la evaluación basal y un 4,8% en la de los 2 años.

En el estudio comparativo de Quinlan y colaboradores (47) realizado con una muestra de 150 sujetos de edades entre 12 y 18 años hospitalizados con un diagnóstico de depresión mayor, la prevalencia de depresión con síntomas psicóticos fue de un 10%. En estos pacientes se expresó de forma significativamente más frecuente ideas suicidas y estrés postraumático. Finalmente, el estudio de Thakur y colaboradores (48), realizado con una muestra de 674 pacientes con diagnóstico DSM III-R de trastorno depresivo mayor, dividido en dos grupos (psicóticos y no psicóticos) en función de la presencia de alucinaciones o delirios, halló que, entre otras variables, la edad joven era más frecuente en el grupo de pacientes con depresión psicótica (el análisis de regresión logística mostró que la edad joven estaba más asociada a la depresión psicótica que a la depresión no psicótica) (47).

3.2.5 Trastorno psicótico inducido por tóxicos

3.2.5.1 ¿Cuál es la prevalencia/incidencia del trastorno psicótico inducido por tóxicos en la infancia y la adolescencia?

No existen en la literatura muchos estudios epidemiológicos que proporcionen datos de incidencia, prevalencia y pronóstico de las psicosis inducidas por sustancias en la población menor de 18 años. A pesar del hecho de que sustancias tóxicas, como el cannabis, han sido vinculadas con el desarrollo de esquizofrenia, se dispone de escasos datos sobre las implicaciones clínicas de su consumo y sus consecuencias pronósticas. Algunos autores han establecido que los síntomas psicóticos pueden seguir a la ingesta de estas sustancias, aunque generalmente la expresión de esta sintomatología es de corta duración y reversible. Sin embargo, estas evidencias no se han constatado en el consumo a largo plazo.

El estudio de Arendt y colaboradores (49) planteó el objetivo de analizar los trastornos psicóticos, su persistencia y condiciones de aparición en pacientes tratados por trastornos psicóticos inducidos por cannabis entre 1994 y 1999, extraídos de un registro danés, a los que se le realizó un seguimiento de un mínimo de 3 años. El análisis comparado se estableció entre la población con perfil esquizoide y la que no tenía antecedentes de procesos psicóticos inducidos por cannabis. Los resultados del estudio fueron concluyentes respecto al hecho de que la sintomatología psicótica inducida por el cannabis anticipa la aparición de trastornos psicóticos en el adulto y, por tanto, constituyen un importante factor predictivo.

En un estudio de una cohorte de seguimiento en la población inglesa se identificó un aumento en la incidencia de las psicosis inducidas por sustancias en las últimas dos décadas elevándose de 0,2 x 100.000 habitantes y año en el periodo de 1978-1980 a 3,6 x 100.000 habitantes y año en el periodo de 1997-1999 (50). Aunque los estudios mencionados incluyen edades por debajo de los 18 años, no dan los resultados estratificados por edad.

3.2.5.2 ¿Qué tóxicos se relacionan con la psicosis en la infancia o la adolescencia?

Las sustancias con propiedades psicoticomiméticas, como cocaína, anfetaminas, alucinógenos y cannabis, están muy extendidas y su uso o abuso puede provocar reacciones psicóticas que se asemejan a una enfermedad psicótica primaria. La reciente escalada en el uso de metanfetamina en todo el mundo y su asociación con síntomas psicóticos en los usuarios regulares está generando preocupación, así como el aumento del consumo de cannabis y cocaína entre los jóvenes en los últimos años, y la dramática disminución de la edad del primer consumo.

Hay pruebas de que el cannabis es un factor de riesgo para las psicosis en sujetos vulnerables. Los estudios de Addington (51) y de Baeza y colaboradores (52) concluyen que el consumo de cannabis puede estar relacionado con mayores puntuaciones de síntomas positivos en pacientes con PEP. Se ha sugerido que existe una relación dosis-dependiente entre la exposición a cannabis y el riesgo a desarrollar un trastorno psicótico. Algunos de los estudios indican que existe un riesgo mayor de experimentar síntomas psicóticos con cannabis en edades más tempranas (<14 años) (53). La situación se complica aún más por las altas tasas de consumo de sustancias concomitante en sujetos con una enfermedad psicótica que, sobre todo en los usuarios jóvenes con un trastorno psicótico de fase temprana, puede dificultar el diagnóstico. Los resultados de la revisión de Fiorentini y colaboradores indican que la psicosis por abuso de sustancias se observa con frecuencia en la práctica clínica. La propensión a desarrollar la psicosis parece ser una función de la gravedad de uso y la dependencia. Desde un punto de vista clínico, todavía hay una escasez notable de información sobre los resultados, los tratamientos y las mejores prácticas ante episodios psicóticos inducidos por estas sustancias (54).

La asociación entre episodios psicóticos y uso de estimulantes (metanfetamina, cocaína) en la psicosis temprana es difícil de estudiar debido a la menor prevalencia y a que, con frecuencia, se superponen con los trastornos relacionados con cannabis, mucho más frecuentes. La experiencia propuesta en el estudio de Sara y colaboradores pretende observar estas asociaciones de forma independiente. Se utilizó un registro hospitalario de Nueva Gales del Sur, Australia, con 9.919 personas de 15-29 años con un primer ingreso hospitalario por psicosis. Se estudiaron las correlaciones entre el uso de drogas ilícitas y la inducción de episodios psicóticos, observándose que la asociación entre el consumo de estimulantes y la psicosis inducida es más fuerte que entre el consumo de cannabis y la psicosis inducida. Sin embargo, debido a la mayor prevalencia del consumo de cannabis, ésta es la sustancia más comúnmente consumida en relación con la psicosis temprana (55).

Aunque la relación entre el uso de estas sustancias y la producción de síntomas psicóticos está demostrada, cuando el abuso precede a la aparición de una psicosis, está por aclarar si se debe a los efectos de la sustancia o a que ésta pudiera actuar desenmascarando la enfermedad ya subyacente en un individuo con vulnerabilidad.

Inducción o desenmascaramiento de psicosis en los pacientes con abuso de tóxicos	
Aunque la relación entre el uso de estas sustancias y la producción de síntomas psicóticos está demostrada, cuando el abuso precede a la aparición de una psicosis, está por aclarar si se debe a los efectos de la sustancia o que ésta pudiera actuar desenmascarando la enfermedad ya subyacente en un individuo con vulnerabilidad.	
Ref.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.

El estudio de Kuzenko y colaboradores de 2011 investigó la asociación entre el uso de cocaína, anfetaminas o sustancias alucinógenas y los episodios psicóticos. El seguimiento prospectivo de 2.588 adolescentes y jóvenes adultos alemanes, durante un periodo comprendido entre 4 y 10 años, sugirió que existe una asociación de los síntomas psicóticos y el uso de estas sustancias. Pese a ello, el propio estudio concluyó que son necesarios más estudios que permitan establecer esta asociación de forma más consistente (56).

El estudio de Konings y colaboradores (57) realizado con una muestra de 472 sujetos de la población general de Trinidad, de edades entre 12 y 23 años, encontró una prevalencia del consumo de cannabis antes de los 14 años del 38% y después de los 14 años del 40%. El uso de cannabis antes de los 14 años se asoció significativamente con mayores niveles de síntomas psicóticos, asociación que no se observó después de los 14 años.

El estudio de Kuepper y colaboradores (58), prospectivo y de seguimiento de 10 años de una cohorte de 1.923 sujetos de la población general, de edades entre 14 y 24 años, realizado mediante la entrevista estructurada *Munich version of the composite international diagnostic interview* (M-CIDI), valoró el consumo de cannabis y la presencia de síntomas psicóticos en 3 momentos del seguimiento (T1: basal, T2: 3,3 años y T3: 8,4 años). La incidencia de síntomas psicóticos entre T1 y T2 fue de 31% en sujetos expuestos al cannabis frente a una incidencia del 20% entre los no expuestos. En el periodo de T2 a T3, la incidencia en expuestos fue del 14% frente a un 8% en no expuestos. Se objetivó una asociación significativa entre la continuación del consumo y la persistencia de síntomas psicóticos en el tiempo. Aunque el estudio incluye la población adolescente de 14-21 años, siendo la media de edad de 18,3 años, los resultados no se muestran estratificados por grupos de edad. Este estudio de seguimiento de 10 años mostró que el consumo de cannabis se relaciona con mayor riesgo de experiencias psicóticas.

El consumo de sustancias tóxicas adictivas a menudo concurre con el PEP, lo que complica el diagnóstico preciso y el tratamiento de este trastorno por la dificultad que conlleva diferenciar los trastornos psicóticos inducidos por estas sustancias respecto a los trastornos psicóticos primarios. Fraser y colaboradores (59) realizaron un estudio transversal que comparó pacientes diagnosticados de trastornos psicológicos inducidos por tóxicos con otros diagnosticados de trastornos psicológicos primarios. Los participantes fueron 61 jóvenes (15-24 años) ingresados en un servicio de hospitalización psiquiátrica con PEP, que reportaron el uso de tóxicos en el último mes. El diagnóstico se determinó mediante la entrevista de investigación psiquiátrica de sustancias del DSM-IV y de trastornos mentales (PRISM-IV). Se mantuvo la administración del tratamiento farmacológico y socio-ocupacional prescrito, en función de la situación clínica de cada paciente. El PRISM-IV diagnosticó en el 56% de la muestra un primer episodio inducido y en el 44% trastorno psicótico primario. Los pacientes con trastorno inducido presentaban tasas más altas de consumo de sustancias y niveles más elevados del discernimiento, así como una más clara tendencia clínica a padecer historias traumáticas y expresar hostilidad más severa y síntomas de ansiedad que los pacientes con trastorno psicótico primario. El análisis de regresión logística indicó como predictores más sólidos de pacientes con trastorno inducido, una historia familiar de psicosis, antecedentes de trauma y dependencia de cannabis en la actualidad. Los autores concluyeron que el perfil clínico definido podría ayudar a facilitar el diagnóstico preciso y su tratamiento en los jóvenes con primer episodio de psicosis ingresados en un servicio de hospitalización psiquiátrica.

N.º	Evaluación etiológica del tóxico específico que puede producir síntomas psicóticos	NE/GR	100% (n= 11/11)
01	La evaluación de las psicosis de inicio temprano obliga a una valoración de la posible relación causal del consumo de tóxicos (fundamentalmente de cannabis), así como del abuso de fármacos (principalmente corticoides, anestésicos, anfetaminas, anticolinérgicos y antihistamínicos) que pueden producir síntomas psicóticos.	IV/D\ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Cribado (screening) y determinación de niveles de sustancias tóxicas	NE/GR	91% (n= 10/11)
02	Tras la anamnesis y la exploración, es recomendable añadir el cribado (screening) de tóxicos y la determinación de niveles de sustancias potencialmente implicadas en la sintomatología psicótica. Ref. de la evidencia (53)	IV/D SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 82% (9/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Además de las drogas de abuso, algunos fármacos como corticoides, anestésicos, anticolinérgicos o antihistamínicos también se han asociado con la aparición de síntomas psicóticos (60).

3.2.5.3 ¿Cuál es la evolución diagnóstica de los trastornos psicóticos inducidos por tóxicos?

A pesar de la importancia clínica de la psicosis inducida por sustancias tóxicas, pocos estudios han examinado el curso de esta condición después de su manifestación aguda. Con el objetivo de observar la tasa de conversión a un trastorno psicótico y los factores relacionados con esta población, Niemi-Pynttari y colaboradores utilizaron los registros de alta hospitalaria de Finlandia para realizar un seguimiento de 18.478 pacientes, con un primer ingreso hospitalario por episodio psicótico inducido por tóxicos. Esta cohorte fue seguida hasta la aparición del trastorno esquizofrénico, muerte o final del trabajo de campo que comprendió desde enero de 1987 a diciembre de 2003. La tasa de riesgo acumulado de diagnóstico de esquizofrenia al cabo de 8 años fue del 46% (IC 95%: 35%-57%) para los individuos con un diagnóstico de psicosis inducida por el consumo de cannabis y del 30% (IC 95%: 14%-46%) para aquellos con una psicosis inducida por anfetamina. Aunque la psicosis inducida por alcohol fue la más frecuente, el riesgo acumulativo de 8 años para el diagnóstico esquizofrénico fue sólo del 5,0% (IC 95%: 4,6%-5,5%). No se detectaron diferencias en cuanto a género, a excepción de la psicosis inducida por anfetaminas, con una tasa de conversión significativamente mayor en los varones (P= 0,04). La mayoría de las conversiones a un diagnóstico de esquizofrenia se produjo durante los 3 primeros años después del PEP, especialmente en la psicosis inducida por cannabis (61).

3.2.6 Trastorno psicótico inducido por causa médica o farmacológica

3.2.6.1 ¿Qué enfermedades médicas cursan con síntomas psicóticos en la infancia y la adolescencia?

Las enfermedades médicas que pueden cursar con síntomas psicóticos son numerosas (62), aunque esta asociación ha sido especialmente manifiesta con las enfermedades neurológicas, como los síndromes epilépticos, enfermedades de la sustancia blanca y sistema límbico (63), tumores e infartos cerebrales, traumatismos craneoencefálicos graves, infecciones del sistema nervioso central como encefalitis, meningitis e infecciones generales como sepsis.

La revisión de la literatura sobre la psicosis asociada a las enfermedades del sistema nervioso central realizada por Walterfang y colaboradores concluyó que, particularmente en la adolescencia, las evidencias disponibles apuntan a que la psicosis se asocia con aquellos procesos patológicos que afectan a la mielinización más que con aquellos que afectan a las estructuras mielinizadas. Además, asoció una mayor relación de la psicosis con la afectación de las regiones frontotemporales (63).

Las evidencias disponibles también asocian a la sintomatología psicótica algunos cuadros autoinmunes, como el lupus eritematoso y encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil D-aspartato (NMDA); enfermedades endocrinas de las glándulas tiroidea, paratiroides y suprarrenales; condiciones genéticas como los síndromes 22q11.2, Prader-Willi, Huntington, Fahr y otras relacionadas con déficits vitamínicos (B12) y alteraciones hidroelectrolíticas, así como enfermedades hepáticas como la porfiria (64-69).

3.2.6.2 ¿Qué fármacos producen síntomas psicóticos en la infancia o la adolescencia? ¿Con qué frecuencia?

Los medicamentos asociados con aparición de psicosis incluyen el abuso o uso inapropiado de corticoesteroides, anestésicos, anticolinérgicos, antihistamínicos y anfetaminas. Estos cuadros psicóticos suelen cursar con una clínica aguda secundaria a la intoxicación que se resuelve en cuestión de días o semanas una vez que el fármaco se suspende (40).

La aparición de psicosis en el tratamiento con levetiracetam en niños y adolescentes está documentada por casos clínicos y series de pacientes. En la serie de 78 pacientes de edad entre 0,5 y 39 años (media: 14,2 años) tratados con el fármaco en una clínica de epilepsia, refieren que el fármaco es bien tolerado con un mantenimiento del tratamiento al año en el 69% de pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes son la irritabilidad y la impulsividad en el 26,9% de pacientes. Los efectos secundarios más graves (psicosis y confusión) aparecen en el 6,4% (70).

3.2.6.3 ¿Cuál es la prevalencia/incidencia del trastorno psicótico debido a enfermedad médica o a tratamiento farmacológico en la infancia y adolescencia?

Los trastornos psicóticos debidos a enfermedad médica o a tratamiento farmacológico en la infancia y adolescencia son impredecibles e inespecíficos, por lo que lo que es variable y compleja la posibilidad de establecer tasas concretas. A modo de aproximación, se cita una revisión de la literatura sobre este efecto adverso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en el que el autor concluyó que el 0,25% de todos los jóvenes tratados con estimulantes pueden sufrir un episodio de características similares a la psicosis («psicosis-like») (71). Los estimulantes son muy beneficiosos para los niños con TDAH y son un componente valioso del arsenal terapéutico. Sin embargo, las dosis terapéuticas de estimulantes pueden causar síntomas maníacos o «psicóticos-like» en una pequeña proporción de los niños tratados. Estos síntomas pueden incluir euforia, grandiosidad, delirios paranoides, confusión, alucinaciones y aumento de la agresión. No se dispone de predictores de la respuesta terapéutica. Estos efectos pueden aparecer tanto en relación a la primera dosis como en cualquier otra fase del tratamiento.

La revisión de la literatura de Stuart y colaboradores (72) sobre efectos adversos del tratamiento con corticoesteroides, realizada con series de casos en la población infantil y juvenil, no proporciona datos epidemiológicos en este estrato poblacional. Se estima que entre un 5% y 6% de adultos en tratamiento con corticoesteroides pueden sufrir psicosis.

3.2.6.4 Principales datos epidemiológicos de los trastornos psicóticos en la población infantil y juvenil

Tabla 7. Tabla resumen de datos epidemiológicos sobre trastornos psicóticos

Medición	Trastorno	Población	Resultado	Ref.
Prevalencia	Trastorno psicótico breve	Infantojuvenil	No se han hallado datos	-
Incidencia	Esquizofrenia	Infantojuvenil	1,80-9,10 x 100.000 habitantes y año	(43)

Prevalencia	Espectro de la esquizofrenia	Infantojuvenil	3%	(42)
Prevalencia	Trastorno esquizoafectivo	Infantojuvenil con PEP	2,7% (9-17 años)	(45)
Prevalencia	Trastorno bipolar	Infantojuvenil	1,8% (< 21 años)	(46)
Prevalencia	Trastorno psicótico no especificado	Infantojuvenil con PEP	6%-20,5% (9-17 años)	(39)
Prevalencia	Depresión mayor con síntomas psicóticos	Infantojuvenil con PEP	4,8%-9,6% (9-17 años)	(39)
Incidencia	Trastorno psicótico inducido por tóxicos	Infantojuvenil	3,6 x 100.000 habitantes y año	(50)
Prevalencia	Trastorno psicótico inducido por causa médica o farmacológica	Adultos en tratamiento con corticoesteroides	5%-6%	(72)

3.3 Diagnóstico diferencial de PEP en niños y adolescentes

La orientación temprana en el diagnóstico diferencial de la clínica sugestiva de psicosis y PEP en niños y adolescentes es especialmente importante por los beneficios que puedan derivarse de una acertada intervención terapéutica.

N.º	Criterio ante sintomatología de un primer episodio psicótico (PEP)	NE/GR	100% (n= 10/10)
03	En caso de presentación en niños y jóvenes (hasta 17 años) de síntomas psicóticos durante 4 o más semanas (o menos tiempo si los síntomas afectan de forma grave el funcionamiento del paciente o hay ideación auto o heteroagresiva), se recomienda una consulta con régimen de urgencia a un servicio especializado en salud mental que incluya especialistas en psiquiatría de la infancia y adolescencia. Ref. de la evidencia (73)	I V / D ✓ SIGN	Relevancia 100% (9/9) Aplicabilidad 100% (10/10)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.3.1 Entrevista clínica: anamnesis y exploración psicopatológica

La valoración de la sintomatología de un PEP en niños y adolescentes requiere un enfoque multidisciplinar e integral, que aborde aspectos médicos, psiquiátricos, psicológicos, sociales, físicos educativos y económicos (73).

El NICE propone un enfoque multidisciplinar en la evaluación de los PEP:

- **Psiquiátrico:** Evaluación de los problemas de salud mental, del riesgo de daño a sí mismo o a otras personas, del consumo de alcohol y otras sustancias tóxicas adictivas y de drogas por prescripción o por autoconsumo.
- **Médico:** Anamnesis y exploración física completa, identificación de comorbilidades y tratamientos controlados.
- **Psicológico y psicosocial:** Evaluación del perfil psicológico del paciente y de su entorno, identificación de historias traumáticas, perfil de relaciones con las redes sociales, etc.
- **Desarrollo cognitivo:** Evaluación de un adecuado desarrollo de las capacidades cognitivas, motoras y relacionales.
- **Físico:** Evaluación de la esfera relativa al bienestar y condición física incluyendo el peso y la altura, la información sobre el tabaquismo, la dieta, el ejercicio y la salud sexual.
- **Social:** Evaluación de las condiciones de alojamiento, cultura y etnia, actividades de ocio y recreación, responsabilidades para cuidadores (padres, hermanos o profesionales).
- **Económico:** Evaluación de las condiciones de atención y cuidados en función del estatus familiar económico.

Al realizar la evaluación del paciente es fundamental asegurar que se dispone del tiempo suficiente para abordar la entrevista y exploración con el paciente (niño o adolescente) y sus cuidadores (padres, hermanos, profesionales, etc.). A partir del desarrollo de la primera visita se deben consensuar con el paciente y/o sus cuidadores los aspectos concluyentes de la misma, facilitando y adecuando la comunicación técnica formal a la de los interlocutores, siempre que sea posible. El profesional debe enfatizar la importancia de las intervenciones terapéuticas y educativas, explicando la razón de su indicación y la expectativa de la misma, sus posibles inconvenientes y efectos secundarios, y fundamentando una decisión terapéutica compartida. Finalmente, en aquellos casos en los que se identifiquen traumas de fondo o aspectos especialmente sensibles para el paciente se debe ofrecer apoyo dentro de los límites posibles de la atención a estos pacientes.

N.º	Enfoque multidisciplinar o interdisciplinar de la atención al paciente con un PEP	NE/GR	83% (n= 10/12)
04	Se recomienda que la evaluación integral de los pacientes que presentan un PEP en la edad infantil y juvenil se aborde desde la perspectiva multidisciplinar que requiere la consideración de la mejor y más completa información posible, para la más adecuada orientación del plan terapéutico. Ref. de la evidencia (73)	IV/D√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM. 2014.		

Nota Recomendación:

- Otro experto considera que la perspectiva y la atención es paidopsiquiátrica y que los demás profesionales colaboran en caso de sospecha de patología médica o patrón psicológico alterado de base.

La identificación de causas médicas en el niño y adolescente que padece una psicosis es un reto diagnóstico que modifica la intervención terapéutica. La presentación clínica, relación temporal con la enfermedad médica, la evidencia de relación causal fisiológica directa con el agente etiológico y la ausencia de evidencia de psicosis primaria que explique los síntomas, sugiere la orientación diagnóstica de psicosis secundaria (62).

La validez de los informes sobre sintomatología psicótica requiere que esté asentada en una sistemática de la anamnesis, en la que, a modo de cribado (*screening*), se le pregunta sobre cuestiones específicas referidas a los cambios de comportamiento, pensamiento y/o percepción que pudiera sufrir. Cuestiones como «¿Tu mente alguna vez te juega una mala pasada?», «¿Oyes voces hablando contigo cuando no hay nadie allí?» o «¿Sientes en alguna ocasión como si tu mente estuviera confusa?» (40).

N.º	Calidad de los informes sobre sintomatología psicótica	NE/GR	91% (n= 10/11)
05	Las evaluaciones psiquiátricas en niños y adolescentes con sospecha de PEP deberían incluir preguntas específicas sobre la sintomatología que suele caracterizar la psicosis.	IV/D SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom. (40)	McClellan J y cols. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(9):976-90.		

El diagnóstico de la esquizofrenia en niños y adolescentes debe seguir los criterios del DSM-5 que son utilizados para los adultos. La precisión del diagnóstico puede mejorarse mediante una entrevista diagnóstica estructurada que esté diseñada para los jóvenes e incluya un módulo para enfermedad psicótica (74). Durante los primeros años posteriores al diagnóstico es conveniente reevaluar la evaluación diagnóstica, periódicamente o siempre que cambia el perfil clínico del paciente (75).

3.3.2 Exploración física del paciente con primer episodio psicótico

En numerosas guías queda reflejada la conveniencia o necesidad de una exploración física completa. Sin embargo, no especifican qué aspectos pueden ser relevantes en este sentido. La presencia de comorbilidades, anomalías genéticas, exploración neurológica o la tipología constitucional, pueden facilitar la toma de decisiones orientada a establecer un diagnóstico. Ante la necesidad de resolver el diagnóstico diferencial, la exploración física es determinante para decidir qué nuevas exploraciones complementarias se deben realizar, que permitan una orientación diagnóstica o diagnóstico de certeza fundamental para resolver la intervención terapéutica específica en cada caso.

Numerosos trastornos genéticos conocidos, pueden manifestarse clínicamente como trastornos psicóticos. Algunos de estos trastornos genéticos tienen un pronóstico vital específico (76, 77). De hecho, deberá recomendarse la realización de estudios genéticos en pacientes con sospecha de genopatía (78, 79).

N.º	Exploración genética específica: Criterio de determinación	NE/GR	100% (n= 11/11)
06	Dado que numerosas alteraciones genéticas conocidas pueden manifestarse clínicamente como trastornos psicóticos y pueden tener un pronóstico diferente y requerir evaluaciones médicas específicas, debe recomendarse la realización de estudios genéticos en pacientes con sospecha de genopatía.	IV/D SIGN	Relevancia 100% (10/10)
			Aplicabilidad 91% (10/11)
Ref. recom. (40)	McClellan J y cols. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(9):976-90.		

A partir de las recomendaciones de la revisión del NICE sobre la psicosis y esquizofrenia en niños y jóvenes, publicada en 2013, se recomienda la realización sistemática de la exploración física antes de la indicación de cualquier prueba complementaria que se considerase necesaria para el diagnóstico.

N.º	Exploración física en los pacientes con PEP	NE/GR	100% (n= 11/11)
07	Se recomienda la realización sistemática de una exploración física antes de las pruebas complementarias que se consideren necesarias para la orientación diagnóstica del PEP, en la que se incluirá: <ul style="list-style-type: none"> • Medición de peso y talla. • Medición del perímetro abdominal. • Medición de frecuencia cardíaca y presión arterial. • Valoración de la movilidad. • Valoración del estado nutricional, dieta y nivel de actividad física. 	IV/D SIGN	Relevancia 100% (10/10)
			Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom. (73)	Guía NICE sobre psicosis y esquizofrenia en niños y adolescentes. Enero 2013 (The Guideline Development Group, National Collaborating Centre and NICE project team. Psychosis and schizophrenia in children and young people. NICE clinical guideline. January 2013)		

Nota Recomendación: Un experto considera la necesidad hacer una exploración física exhaustiva en búsqueda de anomalías físicas menores o rasgos dismórficos.

La asociación de los PEP con algunas comorbilidades de origen neurológico, impone la necesidad de incluir una exploración neurológica, con evaluación de anomalías físicas menores, signos neurológicos menores y rasgos dismórficos en el examen especializado básico de estos pacientes (80-82).

N.º	Exploración neurológica en los pacientes con PEP	NE/GR	92% (n= 11/12)
08	La exploración neurológica básica es necesaria en todos los casos ya que puede condicionar el abordaje diagnóstico y terapéutico.	IV/D\ SIGN	Relevancia 92% (11/12)
			Aplicabilidad 92% (11/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.3.3 Exploraciones complementarias básicas

La exploración física es un condicionante estable en todos los estudios a la hora de decidir la conveniencia de otras exploraciones complementarias.

3.3.3.1 ¿Cuándo deben indicarse las exploraciones de técnicas de la imagen en el PEP de niños y adolescentes?

Dentro de las exploraciones complementarias básicas que se realizan en el diagnóstico diferencial de todo PEP hay controversia sobre si la realización de pruebas de neuroimagen, como la tomografía computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM), debe ser recomendada a todos los pacientes.

Algunos autores como Goulet y McKay (83, 84), realizaron estudios retrospectivos con el objetivo de obtener evidencias sobre el rendimiento del uso de técnicas de la imagen en el diagnóstico del PEP. Sus resultados no parecen apoyar la estandarización de la indicación en estos casos y la conclusión de los autores, sobre todo en pacientes en edad adulta y avanzada, es que estas exploraciones deberían plantearse ante un examen neurológico anormal o en la necesidad de profundizar en el diagnóstico. A pesar de ello, el panel de expertos recomienda realizar pruebas de imagen en

todo PEP de inicio en infancia y adolescencia por la gravedad de no diagnosticar potenciales procesos cerebrales subyacentes subsidiarios de tratamiento específico. Aunque la tasa de hallazgos a partir de pruebas de imagen sea baja (alrededor del 4%), no debería ser un criterio para no hacerlas, debiéndose valorar el riesgo/beneficio de forma individualizada.

N.º	Exploraciones complementarias en el PEP: Técnicas de la imagen	NE/GR	83% (n= 10/12)
09	La aplicación de las técnicas de neuroimagen en el diagnóstico del PEP debe plantearse en todos los casos, ante la relevancia del diagnóstico diferencial en estas edades.	IV/D√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 83% (10/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.3.3.2 ¿Qué debe incluir la analítica de un niño o adolescente con PEP?

De acuerdo con las recomendaciones del NICE 2006 (85), la valoración diagnóstica de un menor que presenta trastorno bipolar debería incluir la analítica de sangre y orina, valorando los siguientes parámetros: analítica de función tiroidea, renal y hepática, presión arterial, hemograma completo, glucemia, perfil lipídico así como considerar realizar un test de abuso de drogas. La siguiente recomendación se asume como extrapolación a los PEP, de evidencias en el trastorno bipolar.

N.º	Exploraciones complementarias en el PEP: Analítica en sangre y orina	NE/GR	83% (n= 10/12)
10	En la analítica de rutina a todo menor con PEP debería realizarse bioquímica general con glucemia y perfil lipídico, valoración de hormonas tiroideas, función renal, función hepática, hematimetría (con recuento y fórmula) y detección de tóxicos en orina. Ref. fuente (85)	IV/D√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.3.3.3 ¿Qué exploraciones complementarias básicas hay que realizar en los casos de PEP en niños y adolescentes secundarios a otras etiologías?

Existe un grupo de psicosis que podemos denominar secundarias. En este grupo podrían incluirse aquellas asociadas etiológicamente a la epilepsia, trastornos genéticos o metabólicos conocidos, alteraciones estructurales cerebrales, trastornos inmunológicos, etc. En una revisión completa de los trastornos señalados, y su posible relación con los trastornos psicóticos (62), se concluye que la presencia de formas secundarias puede llevar a abordajes diagnóstico-terapéuticos más específicos.

La mayoría de las guías señalan en estos casos la idoneidad de realizar las exploraciones complementarias ya comentadas añadiendo una detallada historia neuropsiquiátrica y todas aquellas pruebas complementarias específicas en relación con el diagnóstico de presunción en cada caso (40, 78, 80-82).

Ante la sospecha de una etiología orgánica específica o una comorbilidad relevante se debe considerar, antes de iniciar el tratamiento, completar el diagnóstico diferencial. La expresión clínica de cada caso determinará la necesidad de realizar pruebas complementarias como un electrocardiograma (ECG), electroencefalograma (EEG), tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) (85).

N.º	Exploraciones complementarias en el PEP	NE/GR	75% (n= 9/12)
11	<p>Tras la exploración física inicial, se recomienda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Establecer el consumo de tabaco, alcohol y tóxicos. • Realizar la radiografía de tórax y/o electrocardiograma (ECG) si la historia y/o el cuadro clínico sugiere comorbilidad orgánica relevante. • Determinación analítica de perfil tiroideo y hepático, de la función renal, hemograma, glucemia y perfil lipídico. • Considerar la realización de electroencefalograma (EEG), de pruebas de neuroimagen adicionales (tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM), en caso de que no se hayan realizado de rutina) y de pruebas genéticas o metabólicas ante la sospecha de una etiología orgánica específica o una comorbilidad relevante. <p>Ref. de la evidencia (85)</p>	IV/D SIGN	<p>Relevancia 100% (9/9)</p> <p>Aplicabilidad 100% (12/12)</p>
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación: Un experto considera que el ECG se debería hacer de rutina, al menos en aquellos pacientes en los que se plantee el inicio del tratamiento farmacológico. Dos expertos no consideran la necesidad de realizar radiografía de tórax.

3.3.3.4 ¿Hay que hacer electroencefalograma en todos los PEP en niños y adolescentes?

El EEG ha sido, junto con los estudios neurorradiológicos, uno de los instrumentos más estudiados en su utilidad diagnóstica y pronóstica en los trastornos psicóticos, probablemente por su accesibilidad e inocuidad. Su utilización de forma generalizada en los PEP de niños y jóvenes es un tema que ha suscitado controversia (86).

En el estudio de Manchanda y colaboradores, se realizó un seguimiento prospectivo de una cohorte de 117 pacientes, controlados periódica y neurofisiológicamente durante 3 años, tras un PEP. Los autores concluyeron que un EEG basal anormal se asociaba a una peor sintomatología en los siguientes 3 años y, por tanto, a un peor pronóstico (87). El estudio retrospectivo de McKay y colaboradores (84) revisó la experiencia en la práctica clínica habitual respecto al uso de pruebas de neuroimagen y EEG en los pacientes jóvenes atendidos por PEP. Los resultados muestran que el 9% de los casos a los que se practicó un EEG fueron patológicos pero sin ninguna actividad epileptiforme.

Las guías reservan la indicación del EEG para pacientes con antecedentes personales o familiares de epilepsia y/o asociación de episodios aparentemente epilépticos (80, 82).

N.º	Exploraciones complementarias en el PEP: Electroencefalografía	NE/GR	92% (n= 11/12)
12	<p>Se recomienda reservar el EEG para pacientes con antecedentes personales o familiares de epilepsia, asociación de episodios aparentemente epilépticos o sospecha de etiología neurológica específica (por ejemplo, encefalitis).</p> <p>Ref. de la evidencia (80, 82)</p>	II/B SIGN	<p>Relevancia 100% (12/12)</p> <p>Aplicabilidad 100% (12/12)</p>
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.3.3.5 ¿Hay que determinar los tóxicos en orina en todos los PEP en niños y adolescentes?

La elevada prevalencia de consumo de sustancias tóxicas, incluido el cannabis, en los jóvenes justifica la pertinencia de realizar determinaciones de tóxicos en orina, dada la relevancia de orientar adecuadamente la terapia de estos pacientes. En este sentido, la guía NICE establece la necesidad de valorar el consumo de alcohol y de sustancias psicoactivas de modo rutinario.

3.3.4 Entrevista diagnóstica estructurada

Para la valoración de niños y adolescentes con PEP se han desarrollado instrumentos como entrevistas semiestructuradas o escalas para la medición de síntomas psicóticos que permiten identificar la especificidad clínica y diagnóstica y, en ocasiones, su gravedad sintomática y funcional.

3.3.4.1 ¿Qué escalas de evaluación pueden ser de ayuda en el PEP?

El DSM-IV ha promovido el cuestionario K-SADS-PL (*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version*) como instrumento de soporte al diagnóstico de estos pacientes que, en su versión española (88-90), es un instrumento de referencia ya contrastado en distintos estudios (45). La escala PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*; hay una versión validada en población española (91)) ha sido utilizada en diversos estudios (40) para la valoración de síntomas de esquizofrenia. La extensa bibliografía que avala el valor de la entrevista semiestructurada K-SADS-PL permite recomendar su utilización como instrumento diagnóstico para investigación en niños y adolescentes con PEP.

N.º	Entrevista estructurada de orientación al diagnóstico	NE/GR	100% (n= 12/12)
13	De acuerdo con la extensa bibliografía que avala la entrevista semiestructurada K-SADS-PL, se recomienda su utilización como instrumento diagnóstico para investigación de PEP en niños y adolescentes. Ref. de la evidencia (88, 90)	II/B SIGN	Relevancia 83% (10/12) Aplicabilidad 83% (10/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.4 Continuidad asistencial y elección del recurso terapéutico

La intervención terapéutica temprana y adecuada a la situación del paciente es un factor de optimización tanto en la resolución del PEP como en las expectativas de evolución del paciente. Un abordaje terapéutico tardío se asocia con una resolución más lenta y menos completa de la sintomatología y, por tanto, con una futura peor respuesta a los antipsicóticos y mayores probabilidades de recaída.

3.4.1 Accesibilidad y capacitación asistencial

El periodo de tiempo entre inicio de los síntomas y la búsqueda de ayuda es fundamental en el pronóstico de los PEP y depende, en gran medida, del reconocimiento de la sintomatología por el entorno cercano del paciente y el acceso a los adecuados abordajes asistenciales.

Existen evidencias (92, 93) que ponen de manifiesto que en los países donde la legalidad vigente hace más restrictivo el acceso a los especialistas de salud mental, la duración de la psicosis sin tratar es mayor y las probabilidades de recaída también, con el consiguiente peor pronóstico del trastorno.

N.º	Accesibilidad de los servicios de salud mental	NE/GR	92% (n= 11/12)
14	Los servicios de salud mental especializados en niños y adolescentes deben ser accesibles y proporcionar una evaluación oportuna de las personas que experimentan su primer episodio de psicosis.	IV/D SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom. (94)	Early Psychosis Guidelines Writing Group. Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis. 2nd ed. Melbourne: Orygen Youth Health; 2010.		

3.4.2 Ingreso hospitalario

3.4.2.1 ¿Cuáles son los criterios de ingreso en psiquiatría de un PEP en niños y adolescentes?

En el año 2005, el *Early Psychosis Association Writing Group* (1) elaboró una guía internacional sobre la psicosis temprana que destacó que el ingreso hospitalario de los pacientes con PEP que así lo requirieran, debe tener como objetivo proporcionar un entorno terapéutico y de seguridad para el paciente. En este sentido, incluyeron criterios para el ingreso hospitalario de los pacientes con PEP: riesgo de daño para el propio paciente, actitud agresiva, nivel de apoyo en la comunidad insuficiente y nivel de crisis demasiado elevado para ser manejado por la familia. También se detallaron las condiciones de abordaje óptimo en estos casos, insistiendo en la idoneidad de ingresar al paciente en unidades expertas en PEP y adecuadas para la edad de desarrollo del mismo.

Estas guías consolidaron principios de la asistencia a los pacientes con PEP, como la calidad del personal profesional que debe atenderlos con suficiente experiencia y capacidad, además de estar dotado de las condiciones y medios adecuados para atender a pacientes jóvenes muy alterados o agitados. También se detalló la necesidad de que estos centros de especialidad tengan infraestructuras estables y seguras para poder garantizar la seguridad y asistencia de pacientes con comportamiento agresivo o sintomatología maniaca grave. Otras guías, como la australiana, insisten en la necesidad de considerar los criterios de riesgo de ingreso en estos pacientes de forma amplia, incluyendo las actitudes violentas, como el riesgo de suicidio y autoagresión, la negligencia, el victimismo, la falta de adherencia al tratamiento o unas condiciones familiares o de ambiente adversas (95).

N.º	Criterios de ingreso del paciente con PEP en los servicios de salud mental	NE/GR	75% (n= 9/12)
15	Se recomienda indicar un ingreso hospitalario en una unidad atendida por profesionales expertos en el diagnóstico y tratamiento de PEP en la infancia y adolescencia, ante pacientes con: <ol style="list-style-type: none"> 1. Potenciales actitudes agresivas que pongan en peligro la integridad física de sí mismo y/o de terceros. 2. Insuficiente nivel de apoyo y atención en su ambiente próximo. 3. Situaciones de gravedad clínica que requieran niveles de atención especializada e intensiva en centros de salud mental. 4. Necesidad de garantizar la administración terapéutica y/o monitorizar su efecto, durante más de 24 horas. 5. Necesidad de realizar una observación continuada del paciente y establecer un diagnóstico diferencial. 	IV/D SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Un elevado número de casos con trastorno psicótico presenta además un consumo abusivo o dependencia de tóxicos (96, 97). Durante el ingreso debe atenderse también adecuadamente el abuso de sustancias. El abuso o dependencia de sustancias nunca debe ser motivo para no ingresar a un paciente sino que, por el contrario, debe realizarse la atención conjunta de ambos trastornos (98).

N.º	Atención a la comorbilidad por sustancias tóxicas adictivas en pacientes con PEP	NE/GR	100% (n= 12/12)
16	Durante el ingreso debe atenderse adecuadamente el abuso o dependencia de sustancias cuando se presenten asociadas al PEP. El abuso o dependencia de sustancias nunca debe ser motivo para no ingresar a un paciente sino que, por el contrario, debe poderse dar la atención conjunta a ambos trastornos, en centros competentes y adecuados a la edad del paciente.	IV/D SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom. (98)	Kendall T y cols. Assessment and management of psychosis with coexistent substance misuse: summary of NICE guidance. BMJ. 2011;342:d1351.		

3.4.3 Seguimiento de los procedimientos legales sobre la salud mental

3.4.3.1 ¿Qué requisitos legales se deben cumplir para realizar un ingreso involuntario?

Según la Ley de **enjuiciamiento civil** (artículo 763 sobre el internamiento no voluntario por razón de trastorno psíquico):

- El internamiento, por razón de trastorno psíquico, de una persona que no esté en condiciones de decidirlo por sí mismo, aunque esté sometida a la patria potestad o a tutela, requerirá autorización judicial, que será recabada del tribunal del lugar donde resida la persona afectada por el internamiento.
- El internamiento de menores se realizará siempre en un establecimiento de salud mental adecuado a su edad, previo informe de los servicios de asistencia al menor.

Según la Ley orgánica 1/1996, de 15 de enero, de **Protección Jurídica del Menor**, de modificación parcial del Código Civil y de la Ley de Enjuiciamiento Civil (conocida como Ley de protección del menor), artículo 271:

- El tutor necesita autorización judicial para internar al tutelado en un establecimiento de salud mental.

N.º	Requisitos legales para realizar un ingreso involuntario en pacientes con PEP	NE/GR	100% (n= 12/12)
17	Según los requisitos legales correspondientes en el caso de los menores de edad, es necesaria la autorización judicial para el internamiento psiquiátrico. Asimismo, el internamiento debe hacerse en un centro adecuado a su edad.	IV/D SIGN	Relevancia 100% (12/12)
			Aplicabilidad 83% (10/12)
Ref. recom.	Legislación vigente española: Ley de enjuiciamiento civil, art. 763 y 271. Ley orgánica 1/1996 de Protección Jurídica del Menor.		

3.4.4 Hospital de día

3.4.4.1 ¿Qué criterios clínicos se consideran para indicar el ingreso en un hospital de día?

Las condiciones de la asistencia en salud mental del SNS están sometida a la variabilidad territorial (urbana, semiurbana y rural), autonómica y de nivel asistencial. En cada caso se deberá proporcionar la mejor atención posible a estos pacientes. La expresión clínica del PEP, sus antecedentes y comorbilidades determinarán la idoneidad de un ingreso voluntario en un centro especializado, como un hospital de día.

La percepción de que el paciente con PEP no presenta riesgo de daño para sí mismo o para los demás establece el criterio frontera entre estos dos primeros niveles asistenciales de abordaje asistencial (unidad de hospitalización y hospital de día).

N.º	Criterios de ingreso del paciente con PEP en los hospitales de día	NE/GR	91% (n= 10/11)
18	Se recomienda valorar ingreso en hospital de día, con el nivel de recursos y especialización suficientes como para tratar a estos pacientes, cuando estén presentes una o varias de las siguientes condiciones clínicas: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de sintomatología aguda moderada-grave. • Empeoramiento de una situación crónica grave. • Existencia de dudas de que se realice un tratamiento adecuado a nivel ambulatorio. • Necesidad de orientar el diagnóstico. • Necesidad de observación clínica continuada. • Necesidad de tratamiento intensivo que no precise hospitalización en unidad de hospitalización de 24 horas. 	IV/D SIGN	Relevancia 100% (10/10)
			Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación 20:

- Un experto considera, además, la siguiente condición clínica para valorar el ingreso en hospital de día: tras un ingreso y cuando ya no hay sintomatología aguda, con el objetivo de estabilizar y mantener la mejoría clínica.
- Otro experto consideró mejor citar «existan dudas diagnósticas que requieran observación clínica», en vez de «necesidad de orientar el diagnóstico».
- También se propuso que la necesidad de orientar el diagnóstico fuera en el caso de que existieran dudas diagnósticas.
- Además, algún experto consideró el matiz de que la observación clínica continuada se realizara tras un ingreso hospitalario breve.

Desde el 2009 se publican datos de una revisión Cochrane que compara las consecuencias del ingreso de pacientes con alteraciones psiquiátricas, ya sea en un hospital de día o en unidades hospitalarias especializadas en salud mental. Los resultados que se conocen desde entonces en las sucesivas actualizaciones anuales, indican que no se evidencian diferencias entre ambas áreas asistenciales, en el número de reingresos tras el alta, en el porcentaje de pacientes desempleados o en el nivel de satisfacción, aunque concluye que son necesarios más estudios al respecto (99). Tampoco se observan diferencias en la eficacia de la atención recibida por estos pacientes, asumiendo la premisa inicial de no ingresar en hospital de día pacientes que presenten riesgo grave de daño para sí mismo o para los demás.

3.4.5 Seguimiento ambulatorio

3.4.5.1 ¿Qué criterios clínicos se consideran para indicar el seguimiento ambulatorio?

En otra perspectiva del análisis, una revisión sistemática Cochrane realizada con adultos investiga si el hospital de día es una buena alternativa al tratamiento en consulta externa para pacientes con esquizofrenia y otros trastornos mentales graves. Para ello, se seleccionan y analizan cuatro estudios controlados que comparan estas dos modalidades de tratamiento (100, 101). Los autores concluyen que aunque el régimen de hospital de día permite un seguimiento más estrecho, mejorar la adaptación y evitar días de ingreso hospitalario, la evidencia es limitada en cuanto al impacto en términos de eficacia, en superar las dificultades en el funcionamiento social y escolar de estos pacientes, por un insuficiente diseño de las variables que deberían valorar la eficacia y costes del tratamiento (102). Sin embargo, los pacientes con sintomatología grave que no cumplan criterios de ingreso en hospitalización completa se benefician de un tratamiento en régimen de hospital de día hasta que se consiga una mejoría suficiente que permita el seguimiento ambulatorio (102).

N.º	Criterios de seguimiento ambulatorio	NE/GR	100% (n= 11/11)
19	Los pacientes con sintomatología grave, que no cumplan criterios de ingreso en hospitalización completa deben tratarse en régimen de hospital de día hasta que se consiga una mejoría suficiente que permita el seguimiento ambulatorio. Ref. de la evidencia (102)	II/B SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.4.6 Consulta externa como recurso de salud mental

3.4.6.1 ¿Cuál es la relevancia asistencial de la consulta externa en estos pacientes?

Tras un PEP, se inicia un periodo de recuperación de duración variable, que algunas guías han situado entre los 6 y los 18 meses. También se acepta que tras padecer un PEP, sobre todo en edad infantil y juvenil, las posibilidades de recaídas y complicaciones son más elevadas durante los años posteriores, periodo que algunos autores estiman en aproximadamente 5 años, en los que es importante estrechar la observación y vigilancia en la evolución del paciente, con el objetivo de intervenir de forma diligente y rápida ante cualquier eventualidad (1). Como consecuencia de estas circunstancias, resulta fundamental asegurar en estos pacientes una adecuada continuidad en la atención asistencial que proporcione un tratamiento altamente especializado y de calidad, tanto psicofarmacológico como psicológico y psicosocial.

N.º	Relevancia asistencial de la consulta externa	NE/GR	75% (n= 9/12)
20	<ul style="list-style-type: none"> La familia y el paciente deben recibir terapia psicoeducativa en la que se ofrezca información respecto del trastorno, de los problemas asociados, de factores de riesgo y signos y síntomas de recaída, y del tratamiento psicofarmacológico, psicoterapéutico y psicosocial. Se debe observar la cumplimentación terapéutica e intervenir cuando sea necesario para garantizar la adecuada adherencia. El consumo de tóxicos debe ser especialmente controlado durante el seguimiento, mejorando la integración de los recursos especializados para intentar controlar el consumo. Los efectos secundarios del tratamiento deben ser controlados y, en la medida de lo posible, minimizados. Se debe identificar y tratar de forma activa la depresión, el riesgo de suicidio, la ansiedad social y, por supuesto, la reaparición de síntomas psicóticos. Ref. de la evidencia (103)	II/B SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación:

- Un experto considera que estos criterios son recomendaciones sobre las áreas fundamentales de la intervención, una vez conseguida la estabilización.

La actitud proactiva debe ser constante a lo largo de este periodo crítico en la evolución de estos pacientes, lo que conlleva la implicación coordinada por el especialista tanto de otros agentes asistenciales, como médicos de atención primaria, enfermería especializada, especialistas ambulatorios, así como de la propia familia, allegados y cuidadores del paciente.

3.4.6.2 ¿Es importante la protocolización de programas asistenciales especializados en los pacientes con PEP?

En el ámbito asistencial existen experiencias sobre el impacto positivo que tiene la formalización de procesos asistenciales que orientan y regulan la calidad en la atención de los pacientes, haciendo más homogénea y coherente científicamente la toma de decisiones. La experiencia de Archie y colaboradores (104) muestra que tras 12 meses de aplicación de un programa consensuado con los propios agentes asistenciales de los PEP, mejoró significativamente la sintomatología clínica y el funcionamiento global y disminuyó el número de días de hospitalización.

N.º	Protocolización asistencial en pacientes con PEP	NE/GR	92% (n= 11/12)
21	Los servicios de consulta externa deben tener programas especializados en la atención a los primeros años tras un PEP. Ello proporciona una mejora del funcionamiento general de los pacientes y disminuye el riesgo de recaídas e ingresos hospitalarios. Ref. de la evidencia (104)	II/B SIGN	Relevancia 100% (12/12)
			Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.4.6.3 ¿Qué otras prioridades podrían mejorar la calidad asistencial de los pacientes con PEP?

La guía australiana, publicada en 2011 (94), incorpora una serie de recomendaciones útiles en la atención de estos pacientes. Algunas de estas recomendaciones podrían constituir aspectos de mejora del actual modelo asistencial:

- **Capacitación profesional:** La formación continuada en los profesionales de primaria contribuye a identificar mejor los síntomas psicóticos de sus pacientes, con la consecuente optimización de su toma de decisiones.
- **Comunicación especializada:** Los profesionales de atención primaria deben ser entrenados en la forma en que se debería describir y reportar la información clínica al especialista de referencia. Este aspecto influye, en ocasiones, decisivamente en una mayor diligencia y aceleración de plan terapéutico específico.
- **Vinculación profesional:** Se deben establecer vínculos estables de gestión y comunicación de casos entre los servicios de atención primaria y los especializados de salud mental para facilitar el manejo de estos pacientes.
- **Historia clínica:** Programas de integración de la información de los pacientes entre los distintos niveles asistenciales competentes para el tratamiento de los PEP, ayudarían a mejorar la atención de los mismos.
- **Complicidad del entorno:** Promover la complicidad del entorno de un paciente, para conseguir una mayor garantía de la observación e información sobre su evolución, mejorará el control sobre las posibles recaídas tras padecer un PEP.

También influirán positivamente en el manejo de estos pacientes las intervenciones divulgativas sobre la comunidad que proporcionan información de valor sobre los trastornos psicóticos, su naturaleza y requerimientos de soporte al paciente y ayudan a reducir el estigma asociado a estas enfermedades.

3.5 Objetivo terapéutico

3.5.1 Estabilidad clínica

3.5.1.1 ¿Cuál es la definición de estabilidad clínica?

Una vez resuelto el episodio psicótico agudo, puede existir un periodo de varios meses en el que el paciente continúa presentando una discapacidad significativa. Aunque no presente sintomatología positiva, durante este periodo a menudo persisten síntomas negativos y de desorganización, cuya presencia se ha asociado con un peor pronóstico y peor calidad de vida.

El concepto de estabilidad clínica hace referencia al periodo de duración no definida en el que el paciente se mantiene psicopatológicamente estable y prácticamente sin síntomas positivos. En contraposición al concepto de remisión y recuperación, esta fase no implica una mejoría en los síntomas negativos ni en el funcionamiento global ni en la calidad de vida.

El estado de conocimiento actual y los avances en el tratamiento psicofarmacológico y psicosocial, permiten plantearse un objetivo terapéutico más ambicioso que la estabilidad clínica y aspirar a la remisión.

Definición de estabilidad clínica del PEP
El concepto de estabilidad clínica hace referencia al periodo de duración no definida en el que el paciente se mantiene psicopatológicamente estable y prácticamente sin síntomas positivos, sin que ello implique necesariamente una mejora de los síntomas negativos, el funcionamiento global y la calidad de vida.
<i>European Federation of Associations of Families of People with Mental Illness, 2007</i>

3.5.2 Criterios de remisión clínica

3.5.2.1 ¿Cuál es la definición de remisión clínica?

Aunque existe un debate abierto sobre los matices que debe incluir cualquier definición de remisión clínica, no es menos cierto que alcanzar acuerdos de valor en la comunidad científica respecto a esta definición en el PEP, y en los trastornos psicóticos en general, supone un punto de partida que permite ponderar la respuesta terapéutica y el efecto de los fármacos y otros tratamientos utilizados. Los estudios sobre el concepto de remisión tras un PEP hacen referencia a la ausencia de sintomatología positiva (105). Sin embargo, como consecuencia de los avances en el tratamiento de los primeros episodios psicóticos, el objetivo terapéutico de remisión se ha ampliado al restablecimiento de un funcionamiento global lo más cercano posible a la normalidad, incluyendo la sintomatología negativa y de desorganización.

En 2005 Andreasen y colaboradores (106) y en 2006 Van Os y colaboradores (107) revisaron las definiciones disponibles y los instrumentos de evaluación para proporcionar un marco conceptual de consenso para dominios sintomáticos, funcionales y cognitivos en la esquizofrenia y su relación con la remisión de la enfermedad. A partir de estos consensos se formalizaron unos criterios de remisión multidimensionales, que incluían la ausencia (o presencia sin repercusión funcional) de los principales síntomas positivos, negativos y de desorganización durante al menos 6 meses, evaluada según la puntuación de 8 ítems de la escala PANSS (la puntuación de cada uno de los 8 ítems debía ser igual o inferior a 3 para considerar la remisión). Esta definición de remisión se ha asociado con un mejor funcionamiento global, en términos de adherencia terapéutica, mejoría en la sintomatología depresiva y la cognición social (108-111) y de forma inconsistente con una mejor calidad de vida, aunque se sigue debatiendo el valor predictivo de los criterios operativos propuestos y su utilidad clínica.

Los ítems de la PANSS que conforman los criterios de remisión de Andreasen son: delirios (P1), desorganización conceptual (P2), comportamiento alucinatorio (P3), embotamiento afectivo (N1), retraimiento social (N4), espontaneidad y fluidez de conversación (N6), manierismos y posturas (G5) y contenidos inusuales del pensamiento (G9).

Definición de remisión clínica del PEP
La remisión clínica se alcanza, según los criterios multidimensionales de Andreasen, cuando la puntuación de cada uno de los 8 ítems sea igual o inferior a 3 durante al menos 6 meses consecutivos.
Andreasen NC y cols. La remisión de la esquizofrenia: propuestas criterios y fundamentos para el consenso. <i>Am J Psychiatry</i> . 2005; 162 (3): 441-9.

Cassidy y colaboradores (112) realizaron un estudio de cohortes en una muestra de 122 pacientes diagnosticados de PEP, inicialmente respondedores al tratamiento y en remisión de la sintomatología positiva, en los que se comparó la gravedad clínica, el funcionamiento social y la percepción de calidad de vida a los 18 meses de seguimiento entre aquellos que cumplían los criterios de remisión multidimensionales (60 sujetos) frente a los que no (62 sujetos). Los primeros presentaron una menor gravedad clínica (PANSS) y un mejor funcionamiento social (según resultados de la escala SOFAS (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale*)) frente a los que no cumplían los criterios de remisión. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida (WHOQoL-Bref).

En el estudio de Álvarez-Jiménez y colaboradores (113) se analizaron 209 pacientes en tratamiento por un PEP. Fueron evaluados basalmente, a los 8 meses, a los 14 meses y a los 7,5 años para determinar el estado de remisión de los síntomas positivos y negativos y el nivel de recuperación funcional. La remisión, tanto de los síntomas positivos como negativos, predijo un mayor nivel de funcionamiento a los 8 y los 14 meses, pero tuvo un valor limitado a los 7,5 años, independientemente de los indicadores pronósticos en la evaluación basal. Sin embargo, el mantenimiento del estado de remisión a los 14 meses de seguimiento predijo significativamente la recuperación funcional a los 7,5 años de seguimiento.

Wunderink y colaboradores (105), plantearon un estudio prospectivo durante 18 meses de 125 pacientes con un PEP. El nivel de funcionamiento fue significativamente mejor en los casos que presentaron, en la evaluación basal, una remisión tanto de síntomas positivos como negativos.

Los hallazgos en los diferentes estudios apoyan la validez de la definición consensuada de remisión, aunque parece no existir ninguna ventaja en el criterio temporal de seis meses frente a tres meses(112). Estos resultados deberían alentar a los clínicos para asegurar el mantenimiento de un estado de remisión de los síntomas positivos y negativos al menos durante tres meses. La definición consensuada por expertos ha demostrado su utilidad para predecir el pronóstico a corto plazo. Es una herramienta sencilla y breve en su aplicación, basada en medidas validadas y de uso generalizado, que nos orientará sobre el estado del paciente y qué aspectos del tratamiento tienen que ser mejorados o implementados.

Evidencias en los criterios de duración de la remisión clínica	
Los hallazgos en los diferentes estudios apoyan la validez de la definición consensuada de remisión. Sin embargo, parece que no existe ninguna ventaja en que la duración del criterio temporal sea de seis meses o de tres meses (NE: 2+).	
Ref.	Wunderink L y cols. Predictive Validity of Proposed Remission Criteria in First-Episode Schizophrenic Patients Responding to Antipsychotics. Schizophr Bull, 2007; 33(3): 792–796.

En el caso de la esquizofrenia de inicio precoz (antes de los 18 años de edad), tras la fase aguda con la resolución del episodio psicótico agudo habitualmente existe un periodo de varios meses en los que el paciente continúa presentando un periodo de discapacidad significativa o periodo de remisión. Los síntomas negativos (afecto aplanado, anergia, retraimiento social) predominan, aunque algunos síntomas positivos pueden persistir. Además, algunos pacientes pueden presentar síntomas o trastornos depresivos que se caracterizan por disforia (40).

3.5.2.2 ¿Cuándo debería reevaluarse la clínica y orientación diagnóstica en pacientes con PEP?

La clínica en los PEP en niños y adolescentes es, en la mayoría de los casos, inespecífica, por lo que es preciso hacer reevaluaciones a lo largo del tiempo, sobre todo en los seis primeros meses, para revisar el diagnóstico y el tratamiento (39, 74).

N.º	Reevaluación de la remisión clínica en pacientes con PEP	NE/GR	100% (n= (12/12))
22	El estado clínico y diagnóstico debe reevaluarse de forma periódica, dado que la presentación de los trastornos psicóticos tiende a cambiar en los primeros años de seguimiento, especialmente en los primeros meses. Ref. de la evidencia (39, 74)	II/B SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.5.3 Recuperación funcional

3.5.3.1 ¿Cuál es la definición de recuperación?

El concepto de estado de recuperación no sólo implica la remisión de los síntomas positivos y negativos (criterios de Andreasen) sino que incluye el restablecimiento del funcionamiento social y vocacional del paciente. Algunos autores proponen que esta definición también contenga la visión subjetiva del paciente. Es decir, que se personalicen los objetivos terapéuticos en función de lo que el paciente considere como estado de recuperación. Para establecer la valoración del restablecimiento del funcionamiento social y vocacional, se pueden utilizar herramientas de medida

como la escala *Global Assessment of Functioning* (114) o la escala de evaluación de discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (WHODAS, por su nombre en inglés *World Health Organization Disability Assessment Schedule*).

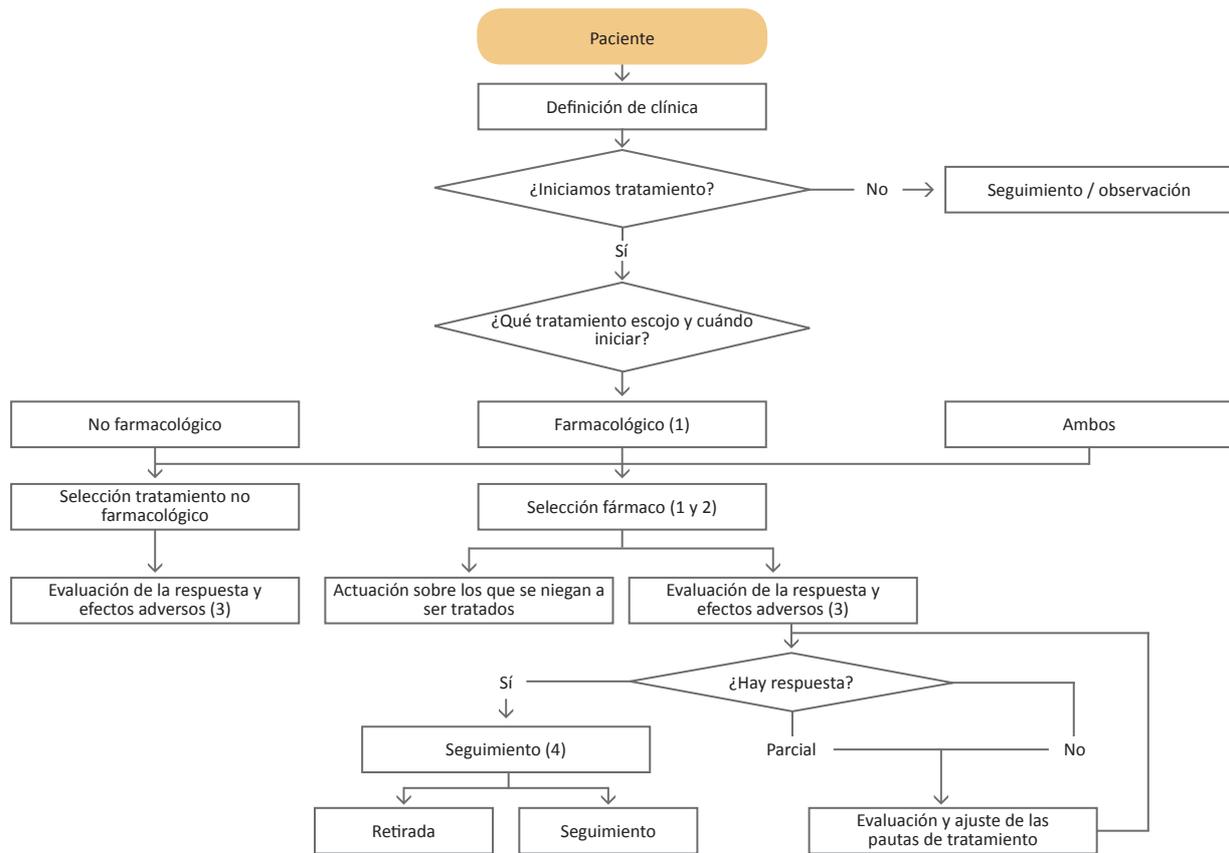
Definición de recuperación clínica del PEP

La recuperación clínica implica la remisión de los síntomas positivos y negativos (criterios de Andreasen) y el restablecimiento del funcionamiento social y vocacional del paciente, según la percepción del médico y del paciente.

- Andreasen NC y cols. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):441-9.
- Slade, M. 100 Ways to Support Recovery. A Guide for Mental Health Professionals, 2009.

Setecientos participantes de entre 15 y 25 años participaron en un programa de intervención temprana en todo el territorio de Hong Kong, desde julio de 2001 a agosto de 2003. Completaron el estudio con 3 años de seguimiento 539 sujetos. Las variables al inicio y durante el seguimiento se recogieron mediante revisión sistemática de las historias clínicas. Los criterios operacionales para la recuperación se basaron en la definición clínica incorporando tanto los síntomas como las dimensiones funcionales. Al final del seguimiento de 3 años, el 58,8% (n= 317) y el 17,4% (n= 94) de los participantes cumplieron con los criterios para la remisión de los síntomas y la recuperación, respectivamente. Alrededor de la mitad (51,2%, n= 276) no fueron remitidos tanto sintomática como funcionalmente en los últimos 12 meses de seguimiento. De los que lograron remisión sintomática mantenida, sólo el 43,1% estaban también en remisión funcional. Los pacientes en remisión sintomática tuvieron una menor tasa de ingresos, menor duración de las hospitalizaciones y un funcionamiento psicosocial más favorable que los no remitidos. El análisis de regresión logística reveló que el sexo femenino, la edad avanzada de inicio de la psicosis, una menor duración de la psicosis no tratada y la resolución de los primeros síntomas predijo la remisión sintomática al final del seguimiento. Una mayor educación, una situación laboral de base superior y una duración de la psicosis no tratada más corta resultaron ser predictivos de recuperación (115).

3.5.4 Algoritmo general sobre la toma de decisiones hacia la configuración de plan terapéutico



- (1) Según el perfil sintomático, formas clínicas, formas especiales, comorbilidades, edad...
- (2) Fármaco, forma de uso, dosis, vía de administración
- (3) Durante cuánto tiempo
- (4) Cuánto tiempo esperar hasta posible retirada

3.6 Plan terapéutico y seguimiento

3.6.1 Selección de la intervención

Guías de referencia como la NICE 2013 diferencian, en su abordaje terapéutico, aquellos trastornos que únicamente expresan sintomatología psicótica de los que se orientan a una clínica sugestiva de diagnóstico de psicosis o esquizofrenia, enfatizando el reto que supone en edades infantojuveniles, en las que se deben considerar factores del desarrollo, la formulación de diagnósticos diferenciales y comorbilidades.

Aunque la base del tratamiento de la psicosis en general, y la esquizofrenia en particular, han sido los fármacos antipsicóticos, las evidencias de su eficacia en niños y adolescentes son limitadas. Además, en estas edades hay una mayor vulnerabilidad a padecer los efectos potencialmente adversos de estas medicaciones, incluidos el aumento de peso, efectos metabólicos y trastornos del movimiento (116).

Además del tratamiento antipsicótico, forman parte de las alternativas terapéuticas las intervenciones psicológicas, incluyendo la intervención familiar, la psicoeducación o las terapias cognitivo conductuales (TCC), pese la amplia variabilidad en términos de eficacia que han mostrado (5, 103).

3.6.1.1 ¿Quién debe realizar la intervención? ¿Dónde debe proponerse? ¿Cómo se desarrolla la atención?

En anteriores apartados se ha enfatizado la importancia de una rápida y adecuada intervención como factor de optimización de las posibilidades de remisión y recuperación de los pacientes con trastornos psicóticos en general y en mayor medida en pacientes con PEP en edad infantil y juvenil.

La intervención propuesta debe incluir los aspectos generales del tratamiento: quién la realiza, dónde se realiza y cómo se lleva a cabo la intervención, que incluye el tipo de urgencia y prioridad de la misma, así como los elementos básicos para su desarrollo.

N.º	Capacitación profesional específica de los distintos agentes asistenciales	NE/GR	100% (n= (12/12))
23	Los profesionales sanitarios y sociales que trabajan con niños y adolescentes con psicosis deben estar capacitados y ser competentes para trabajar específicamente con pacientes de estas edades afectados de problemas de salud mental de todos los niveles, incluyendo afectaciones de la capacidad de aprendizaje, capacidad cognitiva, madurez emocional y del desarrollo. Ref. de la evidencia (5)	IV/D√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 92% (11/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

En estos pacientes, adecuar su situación clínica al nivel de atención especializada requerido debe ser un objetivo del SNS. Asegurar la accesibilidad de los pacientes en todo momento a los distintos niveles asistenciales permitirá una optimización de la continuidad asistencial al paciente e implicará mayor eficiencia del tratamiento.

N.º	Prioridades en la accesibilidad asistencial en pacientes con PEP	NE/GR	100% (n= (12/12))
24	Cuando un niño o joven experimenta síntomas psicóticos transitorios o atenuados (como probables o fugaces alucinaciones o delirios) y otras experiencias sugerentes de una posible psicosis, se debe derivar sin demora para la evaluación a un servicio de salud mental especializada (servicio de salud mental de niños y adolescentes), que garantice una intervención temprana de la psicosis. Ref. de la evidencia (5)	IV/D√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

En anteriores apartados se ha apuntado la importancia de la atención primaria en la observación del paciente y la adecuada gestión de la continuidad asistencial del PEP y también en el control y tratamiento de sus comorbilidades.

N.º	Prioridades asistenciales de la atención primaria en pacientes con PEP	NE/GR	100% (n=(12/12))
25	Los médicos generales y otros profesionales de atención primaria como pediatras, deberían vigilar la salud física de los niños y jóvenes con psicosis, al menos una vez al año, teniendo en cuenta que estos pacientes tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que la población general. Ref. de la evidencia (5)	IV/D√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (7/7)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.6.1.2 ¿Cómo enfocar la terapia del PEP?

El adecuado abordaje terapéutico requiere, como condición previa, la diferenciación de los trastornos psicóticos de aquellos que presentan síntomas pero no son suficientes para el diagnóstico.

Es importante informar al paciente y familia de que las intervenciones psicológicas son más eficaces cuando se acompañan de medicación antipsicótica, siempre que no existan contraindicaciones que desaconsejen su uso. Sin embargo, es frecuente que se quiera intentar la intervención psicológica sin apoyo de la medicación; en estos casos se debe intentar terapia cognitivo conductual individual con intervención de la familia. También es conveniente acordar un límite de tiempo (un mes o menos) para la revisión de las opciones de tratamiento, incluyendo la introducción de la medicación antipsicótica.

N.º	Precauciones con el uso de antipsicóticos	NE/GR	82% (n=9 /11)
26	En función de los estudios publicados hasta el momento, no hay evidencia para recomendar el uso de los fármacos en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> • Para los síntomas psicóticos o cambios del estado mental que no son suficientes para un diagnóstico de psicosis. • Con el fin de disminuir el riesgo de la psicosis. Ref. de la evidencia (5)	IV/D√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación:

- Un experto considera que los síntomas psicóticos o cambios del estado mental no suficientes para el diagnóstico, deben ser cambios que no alteren de forma grave el funcionamiento del niño.

Es importante para el paciente agotar todas las opciones terapéuticas posibles antes de decidir la hospitalización del mismo y siempre que no se cumpla la condición obligada de ingreso, es decir, el peligro de autoagresión o lesión a terceros.

N.º	Condiciones de la hospitalización en pacientes con PEP	NE/GR	92% (n= 11/12)
27	Ante la derivación a un centro hospitalario, se debería evaluar el impacto que ello supone sobre el niño o adolescente y sus padres, cuidadores y otros miembros de la familia, sobre todo cuando la unidad de hospitalización está muy lejos de su lugar de residencia. Se deberían valorar otros tipos de cuidado en la comunidad siempre que sea posible. Si la hospitalización es inevitable, se debería considerar la atención a los padres o tutores. Ref. de la evidencia (5)	IV/D√ SIGN	Relevancia 92% (11/12) Aplicabilidad 92% (11/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación:

- Un experto considera que no sería necesario incluir la consideración de atención a los padres o tutores en caso de que la hospitalización sea inevitable, dentro de la recomendación.

Previo consentimiento, la adecuada coordinación con el entorno educativo y la escuela es un aspecto fundamental de la orientación terapéutica en estos pacientes.

N.º	Coordinación con el entorno educacional de los pacientes con PEP	NE/GR	100% (n= (12/12)
28	Para los niños y adolescentes en edad escolar obligatoria, es muy valioso coordinarse con la escuela y las autoridades educativas, previo consentimiento de los padres o tutores, para asegurar que se proporciona la adecuada atención de los aspectos educativos. Ref. de la evidencia (5)	IV/D√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.6.2 Experiencias psicóticas fuera del contexto de enfermedad

Existen pruebas de la continuidad de los síntomas psicóticos desde la infancia hasta la edad adulta. Sin embargo, los datos en la práctica clínica habitual sugieren que los medicamentos antipsicóticos atípicos pueden mejorar los síntomas y retrasar o prevenir la progresión de la esquizofrenia, pero se necesita investigación adicional sustancial para ponderar el balance de riesgos y beneficios a largo plazo (117).

La mayoría de los síntomas psicóticos y alucinaciones en la infancia no son considerados patológicos y no van a precisar de tratamiento antipsicótico. Es preciso determinar qué pensamientos o vivencias extrañas precisan de una vigilancia especial por sus características predictivas para el desarrollo de un trastorno psicótico (118).

Evidencias en el abordaje de experiencias psicóticas	
La mayoría de los síntomas psicóticos y alucinaciones en la infancia no son considerados patológicos y no van a precisar tratamiento. La presencia de síntomas psicóticos y alucinaciones en la infancia no implica necesariamente presencia de enfermedad. (NE: 2+).	
Ref.(117, 118)	<ul style="list-style-type: none"> • Poulton R y cols. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. Arch Gen Psychiatry 2000;57(11):1053-8. • Thomas LE y cols. The schizophrenia prodrome: a developmentally informed review and update for psychopharmacologic treatment. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2006;15(1):109-33.

3.6.3 Monitorización de la sintomatología prodrómica y comórbida

Los adolescentes con riesgo alto de presentar psicosis tienen que ser monitorizados de forma activa y regular, y la patología comórbida que pueda presentarse, depresión o consumo de drogas, debe tratarse adecuadamente. No hay evidencias claras sobre la actitud a tener ante los sujetos de alto riesgo de presentar psicosis; algunos estudios plantean un seguimiento activo. En todo caso, es aconsejable ofrecer alternativas terapéuticas, informando a los pacientes sobre las mismas e implicándoles en la toma de decisiones.

La prevención universal y selectiva sólo es posible cuando la etiología de la enfermedad es conocida y cuando los factores etiológicos pueden ser eliminados. En el caso de la psicosis, se conocen muchos factores de riesgo y cada uno representa una alícuota de contribución al riesgo total, difícil de ponderar por su variabilidad e idiosincrasia. Hasta el momento, no se conocen estrategias de prevención universal, selectivas y eficaces (119, 120).

Un metanálisis (121) sobre la eficacia de las intervenciones para disminuir el riesgo de transición del estado de riesgo a psicosis encontró que el tratamiento (datos que combinaban estudios con fármacos, terapia cognitiva, terapia intensiva con psicoeducación y tratamiento con omega-3) se asociaba con una disminución del riesgo del 31,6% (sin tratamiento) al 11% (con tratamiento). Sin embargo, los propios autores de este estudio concluyen que, debido a la heterogeneidad de las intervenciones, no se puede realizar una recomendación específica de tratamiento.

N.º	Idoneidad de las intervenciones preventivas en pacientes con PEP	NE/GR	73% (n= 8/11)		
29	En la actualidad, los datos relativos a los riesgos y beneficios no justifican la intervención con psicofármacos en el periodo de pródromos como práctica clínica estándar, por lo que se debe seguir investigando el valor de las intervenciones preventivas y establecer los principios de actuación para que sean significativas y eficaces. Ref. de la evidencia (122)	2+/B√ SIGN	<table border="1"> <tr> <td>Relevancia 100% (10/10)</td> </tr> <tr> <td>Aplicabilidad 100% (11/11)</td> </tr> </table>	Relevancia 100% (10/10)	Aplicabilidad 100% (11/11)
Relevancia 100% (10/10)					
Aplicabilidad 100% (11/11)					
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.				

3.6.4 Estrategias de prevención y seguimiento en sujetos de alto riesgo de psicosis

3.6.4.1 ¿Cuál debiera ser la actitud general ante estos casos?

Debido a la idiosincrasia de los niños y adolescentes, son especialmente relevantes las relaciones del especialista con estos pacientes, con sus familiares y cuidadores, aspectos claves en cualquier contexto terapéutico de esta naturaleza. Ante la toma de decisiones y la evaluación inicial, es fundamental el conocimiento del desarrollo y la madurez emocional, la capacidad cognitiva y las relaciones familiares de los pacientes, por lo que es una actitud prudente tomarse el tiempo necesario para construir una empatía y confianza sin prejuicios, que permita proyectar la toma de decisiones terapéuticas de la mejor manera posible.

3.6.4.2 ¿Qué tipologías de pacientes de alto riesgo en edades infantojuveniles pueden diferenciarse?

Dentro de los pacientes de alto riesgo se diferencian los siguientes grupos:

- Pacientes con síntomas psicóticos atenuados.
- Pacientes con síntomas psicóticos breves, limitados e intermitentes.
- Pacientes con trastorno esquizotípico de personalidad.
- Pacientes con familiar de primer grado de una persona con trastorno psicótico y que en el último año ha disminuido su funcionamiento social, académico y/o laboral.

3.6.4.3 ¿Qué criterios de prevención se pueden considerar en estos pacientes?

Las actitudes preventivas no están soportadas por sólidas evidencias que permitan establecer patrones «oro» en el abordaje de estos pacientes. Por ello, podemos considerar distintos enfoques de la prevención en estos casos, recogidos a continuación (5).

- **Prevención primaria:** Orientada a evitar el inicio de la enfermedad.
- **Prevención secundaria:** Dirigida tanto a la detección temprana de la enfermedad para evitar la progresión de la enfermedad, como a la detección de los síntomas prodrómicos que prevenga la manifestación completa de la enfermedad.
- **Prevención selectiva:** Cuando se interviene ante la sospecha específica de riesgo de presentar enfermedad.
- **Prevención indicada:** Cuando ya hay algún síntoma de la enfermedad, aunque sea mínimo.

3.6.4.4 ¿Qué principios se deben considerar en la intervención de estos pacientes?

Como es razonable imaginar, las relaciones de contexto en que se desenvuelve el paciente son determinantes en la evolución de su sintomatología e incluso en la orientación del diagnóstico. A continuación, se detallan algunos principios que se recogen en las guías del NICE 2013 (5):

Para mantener la confianza del paciente y así reforzar la relación médico-paciente resultan fundamentales:

1. La preservación de la percepción de autonomía y la promoción de una actitud participativa activa en la toma de decisiones, en general, y en las decisiones orientadas a su plan de prevención y tratamiento, en particular;
2. Adaptar el lenguaje y las expresiones en la medida de lo posible a la edad y madurez de cada paciente;
3. La instrucción de padres y cuidadores, orientadas a cómo conducir la comunicación familiar con el niño o adolescente y, en su caso, con el cuidador, así como alertar de la importancia de procurar el adecuado marco de discusión con el niño o adolescente, en buenas condiciones de preservación de la confidencialidad, y
4. Asesorar a los padres sobre la idoneidad de permitir y colaborar en la evaluación de las condiciones ambientales y relacionales del paciente en su entorno familiar.

3.6.4.5 ¿Qué principios estratégicos se deberían considerar en el tratamiento de sujetos de alto riesgo?

El artículo de revisión de la literatura de Koning y colaboradores (122), publicado en 2009, reconoce que no existen evidencias concluyentes respecto a las estrategias de intervención terapéutica en estos pacientes, aunque coinciden que una posible estrategia a considerar recogería los siguientes principios (1):

1. Garantizar un seguimiento regular del estado mental del paciente y una opción de soporte.
2. Orientar, si se presentan, el tratamiento específico de síndromes como la depresión, la ansiedad, el abuso de sustancias, conflictos de estrés interpersonal, vocacional y familiar.
3. Considerar la psicoeducación y la terapia familiar cognitivo conductual.
4. Proporcionar información de manera flexible, cuidadosa y clara sobre los riesgos de los trastornos mentales y síndromes que puedan padecer.
5. Preservar el uso de la medicación antipsicótica para situaciones excepcionales como por ejemplo ante el deterioro del funcionamiento normal del paciente.
6. Evidenciar la efectividad de los tratamientos indicados y orientados específicamente a reducir el riesgo de transición a un estado de psicosis (por ejemplo, terapia familiar cognitivo conductual, medicación antipsicótica, estrategias con fármacos neuroprotectores).
7. Acumular datos sobre la experiencia empírica y la relación de riesgo/beneficio de las diferentes opciones terapéuticas.

Considerando todos estos aspectos, la indicación del tipo de intervención dependerá de la valoración clínica que se realice de los pródomos de psicosis y de los síntomas básicos.

El estudio de revisión de la literatura de Stephan Ruhrmann (123) y colaboradores, analizó las intervenciones terapéutico-preventivas en pacientes en situación de riesgo de transición a la psicosis. Estos autores establecieron una clasificación clínica de presentación de los distintos trastornos y su enfoque terapéutico.

El enfoque clínico-terapéutico en la sintomatología prodrómica de las psicosis (123) permite organizar la evolución clínica en tres fases o estados: fase prodrómica inicial (EIPS, del inglés *Early Initial Prodromal State*), fase prodrómica tardía (LIPS, del inglés *Late Initial Prodromal State*) y fase de psicosis temprana. Los criterios de la fase prodrómica inicial son uno o más de los síntomas básicos (interferencias en el pensamiento, pensamiento perseverante, presión del pensamiento, bloqueos de pensamiento, alteración de la comprensión del lenguaje, disminución en la habilidad de discriminar entre ideas/percepción, fantasía/recuerdos verdaderos, ideas de referencia inestables, desrealización, alteraciones de la percepción visual (excluidas la hipersensibilidad a la luz o visión borrosa), alteraciones de la percepción acústica (excluida la hipersensibilidad a sonidos) y/o el criterio de rasgo-estado (reducción de la valoración global de la puntuación de funcionamiento de al menos 30 puntos durante al menos un mes dentro del último año además de familiar de primer grado con diagnóstico de esquizofrenia o un trastorno del espectro de la esquizofrenia y/o complicaciones obstétricas). Los criterios de la fase prodrómica tardía son la presencia de uno o más de los siguientes síntomas varias veces a la semana durante una semana o más: contenido inusual del pensamiento/ideas delirantes, recelo/ideas persecutorias, grandiosidad, alteraciones perceptivas/alucinaciones, comunicación desorganizada, comportamiento extraño o apariencia; y/o síntomas psicóticos intermitentes limitados breves (presencia de uno o más de los siguientes síntomas resolviéndose espontáneamente en un plazo de 7 días: alucinaciones, delirios, trastornos formales del pensamiento). Los criterios de la psicosis temprana son persistencia de uno o más síntomas psicóticos durante más de una semana.

3.7 Intervenciones farmacológicas

3.7.1 Criterios generales de indicación y limitaciones para la intervención farmacológica

Para tomar la decisión sobre qué medicamento prescribir al paciente, debe considerar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de cada fármaco y seleccionar aquel cuyo perfil riesgo-beneficio sea menos probable que resulte desfavorable en cada paciente en particular.

La intervención tiene como objetivo vincular al paciente a la toma de conciencia de su enfermedad y, por tanto, abordar la adherencia al tratamiento como factor clave de su recuperación y de la evitación de recaídas. En la adherencia terapéutica pueden influir factores externos o relativos al medio ambiente (que incluyen factores relacionados con la familia, amigos y la terapia grupal), factores relacionados con el paciente, con la medicación y relacionados con la enfermedad.

A pesar de que no se han encontrado fuentes bibliográficas en relación a recomendaciones para niños y adolescentes, el panel de expertos decidió extender las siguientes recomendaciones del adulto a la población infantojuvenil.

N.º	Indicaciones y limitaciones de la intervención farmacológica	NE/GR	100% (n= 11/11)
30	Si un paciente tiene una respuesta parcial o nula por falta de adherencia, las formulaciones galénicas como los inyectables de larga duración (ILD), si están disponibles, deben considerarse debido a las ventajas que ofrecen en relación a: <ul style="list-style-type: none"> • La adherencia terapéutica. • La capacidad para asegurar que el medicamento se toma a la dosis prescrita. • La capacidad de asegurar que una eventual falta de respuesta al tratamiento no se debe a la falta de adherencia, sino que probablemente sea debida a una resistencia al tratamiento. Ref. de la evidencia (124)	4 /D√ SIGN	Relevancia 100% (10/10)
			Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Las siguientes circunstancias influyen en la adherencia terapéutica, por lo que es importante establecer un control sobre las mismas (125):

- Citar con frecuencia al paciente con médico o enfermera especializada al inicio del tratamiento, para generar hábito y vigilar los efectos secundarios, la eficacia y ajustar la administración si procede.
- Evitar los ingresos hospitalarios prolongados.
- Ofrecer programas intensivos para pacientes con PEP.
- Proporcionar condiciones de entorno estable y amigable.
- Flexibilidad en el régimen de citas (escuela, trabajo), a objeto de favorecer la normalidad en la vida del paciente.
- Promover terapias grupales con pacientes que han padecido experiencias similares.
- Proporcionar ayuda psicosocial e intervención familiar (psicoeducación u otras intervenciones familiares).

3.7.2 Criterios de elección de los fármacos antipsicóticos

3.7.2.1 ¿Qué aspectos se deben considerar ante la administración de antipsicóticos a niños y adolescentes con PEP?

Se ha comentado la importancia de reservar el uso de la medicación antipsicótica para situaciones excepcionales, como el deterioro del funcionamiento normal del paciente con PEP. Del mismo modo, se ha apuntado que la eficacia de la TCC con intervención familiar tiende a ser mayor si se combina con una adecuada pauta antipsicótica. Pero, ¿de qué evidencias disponemos respecto al uso de estos fármacos en la población infantojuvenil?

En 2007, Jensen y colaboradores (126), realizaron una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo de proporcionar una descripción de los estudios que utilizaron antipsicóticos atípicos en los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes. Se incluyeron ensayos clínicos doble ciego y abiertos de ≥ 8 semanas de duración que incluyeran en su muestra ≥ 20 pacientes. Se identificaron 19 estudios doble ciego y 22 en diseño abierto, en los que se recogieron datos sobre el uso de clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona en el tratamiento de pacientes con perfil psicótico y maniaco. Los resultados sugieren que la mayoría de los antipsicóticos atípicos, con exclusión de la clozapina, tienen un perfil favorable equivalente de riesgo/beneficio en cuanto a su eficacia para reducir los trastornos del comportamiento y las alteraciones en el desarrollo de pacientes psiquiátricos en edad pediátrica. La seguridad de estos fármacos a largo plazo, aunque apunta tendencias positivas, no puede considerarse demostrada. Los propios autores reconocen los sesgos en el análisis, por la falta de datos controlados, para considerar que estas tendencias requieren de estudios adicionales en el futuro.

Evidencias en la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes	
Aunque se requieren más estudios experimentales que permitan consolidar las actuales evidencias disponibles respecto a la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos, se puede aceptar que éstos tienen un perfil de beneficio/riesgo favorable en el tratamiento de niños y adolescentes con manía y trastornos psicóticos. (NE: 1+).	
Ref. (126)	Jensen PS y cols. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2007;16(2):104-20.

La revisión de la literatura sobre ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de antipsicóticos atípicos publicada en 2011 por Fraguas y colaboradores (116), recogió en el análisis 34 estudios que incluían un total de 2.719 niños y adolescentes con trastornos psicóticos y bipolares. Los autores clasificaron los estudios según el perfil de tratamientos comparativos en tres grupos: 1) comparación entre 2 o más antipsicóticos, 2) entre antipsicóticos y placebo y 3) entre al menos 1 antipsicótico atípico frente a un antipsicótico típico. Los datos sobre la eficacia mostraron que, a excepción de la clozapina que es superior para la esquizofrenia resistente, no hubo diferencias significativas entre los antipsicóticos de segunda generación (ASG) o atípicos. Por el contrario, los datos sobre seguridad mostraron diferencias relevantes entre los ASG. La media de aumento de peso fue de 3,8 kg a 16,2 kg en pacientes tratados con olanzapina (n= 353), de 0,9 kg a 9,5 kg en sujetos que recibieron clozapina (n= 97), de 1,9 kg a 7,2 kg en los de risperidona (n= 571), de 2,3 kg a 6,1 kg en los pacientes que tomaron quetiapina (n= 133), y de 0 kg a 4,4 kg en los pacientes tratados con aripiprazol (n= 451). Los niveles de prolactina sufrieron un mayor aumento en sujetos con risperidona (desde

8,3 ng/ml a 49,6 ng/ml, en promedio), seguido de la olanzapina (de -1,5 ng /ml a 13,7 ng/ml). Con respecto a los efectos secundarios neuromotores, los ASG se asociaron con menos parkinsonismo y acatisia que los antipsicóticos de primera generación o típicos. La mayoría de los estudios que compararon los efectos secundarios neuromotores entre los ASG, no encontraron diferencias significativas. La heterogeneidad dentro del grupo de ASG se debe principalmente a las diferencias en las tasas y la gravedad de los eventos adversos, especialmente en relación con el aumento de peso, con la consiguiente aproximación al riesgo de trastornos cardiometabólicos.

3.7.3 Uso de antipsicóticos: Esquizofrenia

La necesidad de realizar más estudios experimentales que consoliden las evidencias respecto a la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes ha sido reforzada por la revisión de Tomas en 2011 (127).

Puesto que ningún antipsicótico disponible (excepto clozapina en esquizofrenia resistente) ha demostrado ser claramente superior a los demás en términos de eficacia, los problemas de seguridad deben determinar la elección del antipsicótico.

N.º	Indicaciones y limitaciones de la intervención farmacológica	NE/GR	100% (n= 12/12)
31	En los casos más graves y refractarios al tratamiento, el fármaco de elección es la clozapina. Ref. de la evidencia (128)	4/D√ SIGN	Relevancia 92% (11/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

La tabla 8 (anexo) incluye estudios con distintos perfiles de muestra, en cuanto edad y diagnóstico, correspondiendo en algunos casos a pacientes con PEP y en otros a episodios psicóticos sin definir.

En 2006, Armenteros y Davies (129) publicaron los resultados de una revisión sistemática de la literatura y metanálisis sobre las evidencias en el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes. Para garantizar la coherencia del análisis agregado, seleccionaron estudios que trataran niños y adolescentes de 5 a 18 años con diagnóstico de esquizofrenia, que tuvieran un diseño prospectivo y que utilizaran instrumentos de medición en la evaluación de la medida del efecto. Con estos requerimientos, se seleccionaron 15 estudios que incluían ASG, como clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol, quetiapina y APG, como haloperidol y molindona. Los resultados, aunque no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), sí evidenciaron una tendencia estadística ($p < 0,10$) cuando se analizan los estudios de mayor calidad metodológica, a favor de los APG en cuanto al tamaño del efecto en variables como la ganancia media de peso (1,4 kg versus 4,5 kg) y la sedación (los APG ocasionan menor ganancia de peso y menor sedación). La tasa de efectos extrapiramidales fue similar entre los dos grupos. Se requieren más estudios para llegar a una conclusión sobre las ventajas de una u otra medicación.

Evidencias en la indicación de los antipsicóticos en niños y adolescentes	
Si la prescripción se realiza en términos de respuesta sintomática, la elección de un ASG no ofrece ventajas frente a un APG (NE: 1+).	
Ref. (129, 130)	Armenteros JL y cols. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006;15(3):141-8. Sikich L y cols. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. Neuropsychopharmacology. 2004; 29(1):133-45.

La esquizofrenia de inicio precoz (antes de los 18 años de edad) se diagnostica con los mismos criterios que en los adultos y parece tener continuidad con la forma adulta de la enfermedad. Los datos clínicos sugieren que el tratamiento efectivo incluye medicamentos antipsicóticos combinados con intervenciones psicoeducativas, psicoterapéuticas y educativas. La revisión de la literatura de McClellan y colaboradores, publicada en 2013 (40), sobre los parámetros prácticos en la evaluación y tratamiento de niños y adolescentes con esquizofrenia, revisa varios ensayos controlados de los ASG para la esquizofrenia de inicio temprano que indican que muchos jóvenes con esquizofrenia de inicio temprano no responden adecuadamente a los agentes disponibles y son vulnerables a los efectos adversos y efectos secundarios, especialmente metabólicos. Aunque se necesita más investigación para desarrollar tratamientos más eficaces y más seguros, se pueden establecer algunas recomendaciones:

N.º	Antipsicóticos: Primera línea de tratamiento en los trastornos del espectro esquizofrénico	NE/GR	100% (n= 12/12)
32	Los agentes antipsicóticos se consideran el tratamiento de primera línea para los trastornos del espectro de la esquizofrenia en los niños y adolescentes.	2+/C SIGN	Relevancia 100% (12/12)
			Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom. (82)	Lehman AF y cols. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004; 161(2 Suppl):1-56.		

N.º	Criterios de elección del agente antipsicótico en los trastornos del espectro esquizofrénico	NE/GR	100% (n= 12/12)
33	Debido a la falta de evidencia sobre la superioridad de un fármaco sobre otro en términos de eficacia, la elección del tratamiento estará basada en la menor probabilidad de aparición de efectos secundarios, excepto en la esquizofrenia refractaria, en la que el fármaco de elección es clozapina.	2+/C SIGN	Relevancia 100% (12/12)
			Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom. (40, 128)	<ul style="list-style-type: none"> McClellan J y cols. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013;52(9):976-90. Fraguas D y cols. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. Eur Neuropsychopharmacol. 2011; 21(8):621-45. 		

El metanálisis de Leucht y colaboradores (131) sobre la eficacia y seguridad de los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, no ofreció resultados estratificados por grupos de edad. Sin embargo, algunas de sus conclusiones son aplicables a niños y adolescentes. Entre ellas destaca el desafío que los autores proponen a la clásica clasificación de antipsicóticos de primera (típicos) y segunda generación (atípicos), con la propuesta de una clasificación basada en las características de los pacientes y sus necesidades.

Algunos ASG, como la risperidona y el aripiprazol, han demostrado su eficacia en varios estudios (132-134).

McClellan y colaboradores (40) comentan que el ensayo realizado con ziprasidona y realizado con adolescentes esquizofrénicos, fue terminado prematuramente en 2009 debido a la falta de eficacia. En opinión de los autores no debería ser considerada la ziprasidona para esta población a menos que futuros datos disponibles apoyen su eficacia.

3.7.4 Uso de antipsicóticos: Trastorno bipolar

Hay pocos datos sobre las mejores opciones de tratamiento de los episodios maníacos con síntomas psicóticos en niños y adolescentes. En la tabla 9 (anexo) se describe una serie de estudios que evalúan la eficacia de las diferentes alternativas de tratamiento para el abordaje del episodio maníaco en el trastorno bipolar pediátrico.

En la mayoría de los estudios disponibles en la literatura científica se incluyen pacientes con trastorno bipolar con y sin síntomas psicóticos; sin embargo, y a efectos de la adecuada interpretación de los datos, no se dispone en muchos casos del porcentaje de pacientes con una expresión clínica mixta. En los casos que sí se indica el porcentaje, no se presentan los resultados parciales de este subgrupo, por lo que estos resultados deberán ser ponderados por el mayor o menor porcentaje en la muestra global.

A partir de los resultados de los estudios revisados, una primera conclusión es que hace falta acumular mayor experiencia científica de calidad para poder establecer una recomendación formal de la indicación en niños y adolescentes. Sin embargo, se pueden destacar algunas tendencias:

- El uso de aripiprazol es recomendable en el tratamiento agudo de los episodios de manía y mixtos, en niños y adolescentes con trastorno bipolar tipo I, siendo aconsejable empezar por la dosis menor, dado el mejor perfil de progresión en la incidencia de efectos adversos a medida que aumentamos la dosis.
- En adolescentes con episodios maníacos o mixtos, la olanzapina a dosis de 2,5-20 mg/d, es un fármaco más eficaz a corto plazo que el placebo. No obstante, los efectos secundarios metabólicos limitan su uso en esta población.

- En niños y adolescentes con episodios maníacos o mixtos, la risperidona a dosis de 0,5-2,5 mg/d y a dosis de 3-6 mg/d, resulta más eficaz que el placebo en el tratamiento agudo (3 semanas), no existiendo diferencias en eficacia entre ambas dosis. No obstante, se recomienda iniciar el tratamiento por la dosis menor ya que es mejor tolerada y causa menos abandonos.
- Aunque se han hallado niveles de eficacia comparables para el ácido valproico y la quetiapina en el tratamiento agudo de la manía y manía mixta en adolescentes, la falta de ensayos positivos frente a placebo de ambos principios activos limita aún su uso en monoterapia en esta población. (Nota: La quetiapina tiene un ensayo positivo. Sin embargo, ha sido presentado en formato póster y no publicado aún en una revista científica. Por ello, no se ha incluido en esta guía).
- En niños y adolescentes con trastorno bipolar y TDAH, el tratamiento con aripiprazol es recomendable para el tratamiento de la manía aguda, pero no puede recomendarse para el tratamiento del TDAH.
- En niños y adolescentes con episodios maníacos/mixtos agudos, se recomienda la risperidona frente a litio o ácido valproico por ser un fármaco más eficaz a corto plazo. En estos pacientes, la risperidona es eficaz a dosis bajas aunque la tasa de efectos secundarios, incluso a estas dosis, es superior a las de litio o ácido valproico. Esta recomendación es aplicable a niños y adolescentes con episodios maníacos/mixtos con o sin síntomas psicóticos, con independencia de que haya tratamiento concomitante con medicaciones estimulantes. La utilidad de la risperidona frente a litio se incrementa en pacientes con TDAH comórbido y en niños y adolescentes sin obesidad.

3.7.5 Algoritmo de tratamiento en episodio psicótico agudo de pacientes con trastorno bipolar

Las guías terapéuticas en niños y adolescentes publicadas en 2005 por Kowatch y colaboradores (135) se centraron en el trastorno bipolar y abordaron la toma de decisiones terapéuticas en los casos en que el trastorno bipolar cursa con síntomas psicóticos. El panel de expertos resolvió basar la elección del tratamiento en las directrices de la guía *Treatment Guidelines for Children and Adolescents With Bipolar Disorder*, desarrolladas por un consenso de expertos, y en una revisión de la literatura existente sobre el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos bipolares pediátricos asociados a episodios psicóticos, cuyo algoritmo para el tratamiento agudo de la manía aguda bipolar I o episodios mixtos con psicosis se presenta a continuación.

Fase 1: Tratamiento con estabilizadores del ánimo + antipsicóticos atípicos (por ej., Li + antipsicóticos atípicos o VAL + antipsicóticos atípicos o CAR + antipsicóticos atípicos). Si hay respuesta parcial, se pasa a la fase 1 A. Si no hay respuesta o no hay tolerancia, se pasa a la fase 2.

Fase 1 A: Aumento: Li + VAL + antipsicóticos atípicos/Li + CAR + antipsicóticos atípicos. Si no hay respuesta, se pasa a la fase 3 A.

Fase 2: Tratamiento con estabilizadores del ánimo + antipsicóticos atípicos (Li + antipsicóticos atípicos o VAL + antipsicóticos atípicos o CAR + antipsicóticos atípicos) (una combinación no utilizada en la fase 1). Si hay respuesta parcial se pasará a la fase 2 A. Si no hay respuesta, se pasará a la fase 3.

Fase 2 A: Aumento: Li + VAL + antipsicóticos atípicos/Li + CAR + antipsicóticos atípicos. Si no hay respuesta, se pasa a la fase 3 A.

Fase 3: Dar un estabilizador del ánimo o antipsicótico atípico alternativo (Li + antipsicótico atípico alternativo o VAL + antipsicótico atípico alternativo o CAR + antipsicótico atípico alternativo). Si no hay respuesta o la respuesta es parcial, se pasará a la fase 4.

Fase 3 A: Li + VAL + antipsicótico atípico alternativo o Li + CAR + antipsicótico atípico alternativo. Si no hay respuesta se pasará a la fase 5.

Fase 4: Combinación de 2 estabilizadores del ánimo + un antipsicótico atípico (Li + VAL + antipsicótico atípico o Li + CAR + antipsicótico atípico). Si no hay respuesta se pasará a la fase 5.

Fase 5: Monoterapia alternativa (OXC, ZIP o ARI). Después, pasar a fase 6.

Fase 6 A: TEC (adolescentes).

Fase 6 B: Clozapina.

Siglas. Li: litio; VAL: valproato; CAR: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; ZIP: ziprasidona; ARI: aripiprazol; TEC: terapia electroconvulsiva.

3.7.6 Uso de antiepilépticos, antidepresivos y ansiolíticos en el PEP de pacientes con trastorno bipolar

A partir de las evidencias científicas de los estudios revisados y de la experiencia especializada se formalizan algunas recomendaciones:

N.º	Primera línea en manía aguda bipolar I/episodios mixtos sin psicosis	NE/GR	100% (n=12/12)
34	El tratamiento de primera línea recomendado para la manía aguda bipolar I o episodios mixtos sin psicosis es la monoterapia con litio, ácido valproico o un antipsicótico atípico (segunda generación) que haya sido aprobado por la EMA (aripiprazol, quetiapina, risperidona, olanzapina) para uso en niños y adolescentes. Ref. de la evidencia (127)	3/C√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Refractariedad y falta de respuesta en manía aguda bipolar I/episodios mixtos sin psicosis	NE/GR	91% (n= 10/11)
35	Los pacientes con manía aguda bipolar I o episodios mixtos sin psicosis que no responden al tratamiento farmacológico de primera línea deben recibir tratamiento en monoterapia con un fármaco de una clase diferente, mientras que en los que presentan respuesta parcial debe intentarse el aumento de eficacia añadiendo un segundo medicamento de una clase diferente. Ref. de la evidencia (127)	3/C√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Primera línea en manía aguda bipolar I con psicosis	NE/GR	92% (n= 11/12)
36	Para presentaciones acompañadas de psicosis, se sugiere la terapia de combinación inicial con litio, ácido valproico o carbamazepina y un antipsicótico de segunda generación. Se debe mantener un mínimo de 4 a 6 semanas con niveles terapéuticos en sangre y/o dosis adecuada para cada medicamento. Ref. de la evidencia (127)	3/C√ SIGN	Relevancia 100% (12/12) Aplicabilidad 100% (12/12)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación:

- Un experto considera más adecuado nombrar «manías con síntomas psicóticos» a las «presentaciones acompañadas de psicosis».

3.7.7 Tratamiento a largo plazo en pacientes con trastorno bipolar

Aunque el tratamiento a largo plazo es un aspecto central de los niños y adolescentes con trastorno bipolar, la mayoría de las recomendaciones clínicas se basan en los resultados de los estudios a corto plazo o realizados en adultos. Díaz-Caneja y colaboradores (136) han publicado recientemente una revisión sobre la eficacia y perfil de seguridad de los estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y otras estrategias farmacológicas para el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar en pacientes pediátricos, con el fin de guiar la práctica clínica. Las guías clínicas actuales recomiendan tratamiento de mantenimiento durante al menos 12-24 meses tras la remisión de un primer episodio maníaco

(135), y al igual que en los adultos, en aquellos pacientes considerados de alto riesgo de recaída, según los criterios del NICE (recaídas previas frecuentes o episodios psicóticos graves, uso de sustancias, pobre apoyo social o situaciones vitales estresantes), se mantendrá un seguimiento exhaustivo hasta de 5 años como consecuencia del potencial impacto del trastorno bipolar en el desarrollo social y educativo de los menores y su asociación con problemas legales, comorbilidad relevante, uso de sustancias y comportamiento suicida. Sin embargo, la información relativa a la mejor alternativa como tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en menores es limitada, lo que hace que muy frecuentemente haya que basar las recomendaciones en estudios de adultos, incluso si las diferencias en el perfil de seguridad debido a la edad pueden cuestionar la aplicabilidad de los estudios de adultos a los menores (137). A continuación, se resumen las evidencias evaluadas de las distintas estrategias farmacológicas que se usan en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar en menores (136):

- Litio, ácido valproico y quetiapina han mostrado eficacia en el tratamiento a largo plazo de adolescentes con trastorno bipolar (1-).
- En niños y adolescentes con trastorno bipolar, el aripiprazol puede ser eficaz para prolongar el tiempo entre recaídas (1+).
- La combinación de litio y ácido valproico no parece ser más eficaz que la monoterapia de cualquiera de ellos, en el tratamiento a largo plazo de adolescentes con trastorno bipolar (1+).
- La combinación de risperidona y ácido valproico o litio aumenta las tasas de respuesta en el tratamiento a largo plazo de adolescentes con trastorno bipolar (1-).

3.7.8 Enfoque terapéutico de los antiepilépticos

Varios medicamentos comercializados originalmente como anticonvulsivantes han demostrado ser beneficiosos en el tratamiento del trastorno bipolar en adultos. Como consecuencia de ello, se creía que estos medicamentos también pueden tener propiedades estabilizadores del estado de ánimo en la población pediátrica. En este sentido, no están claras las propiedades del ácido valproico y si éste puede ser útil en controlar síntomas maníacos agudos o como profilaxis de su progresión.

En la revisión de la literatura de Thomas en 2011 (127), aunque se destaca alguna evidencia para el uso del ácido valproico en la manía aguda, especialmente si se administra como tratamiento coadyuvante, un detenido análisis de los estudios de ácido valproico frente a placebo muestra que son negativos. El estudio al que se hace referencia es un comparativo de quetiapina y valproico frente a valproico y placebo, que no aporta datos de eficacia. No hay datos de eficacia de topiramato (el único estudio disponible fue terminado precozmente dada la falta de eficacia de la medicación en adultos). No hay estudios doble ciego con lamotrigina y su uso presenta limitaciones en menores de 18 en relación a efectos adversos.

Algunos informes de casos han sugerido que la carbamazepina puede ser eficaz en adolescentes con manía que no han respondido al litio. Sin embargo, también ha habido informes de casos que sugieren que la carbamazepina puede empeorar la manía. En su uso se debe considerar la inducción por carbamazepina del sistema P450, isoenzima hepática, que puede ser causa de interacciones clínicamente significativas fármaco-fármaco que hacen difícil la utilización clínica del mismo.

En la tabla 10 (anexo) se recoge un resumen de los principales estudios incluidos en las revisiones de Thomas T (127) y de McNamara (138).

A partir de las evidencias científicas de los estudios revisados y de la experiencia especializada se formalizan algunas recomendaciones:

N.º	Recomendación en la terapia de ácido valproico	NE/GR	100% (n= 10/10)
37	No hay evidencias suficientes para el uso preventivo del ácido valproico en niños y adolescentes con riesgo para trastorno bipolar. Ref. de la evidencia (138)	2+/C√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (10/10)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.7.9 Enfoque terapéutico de los antidepresivos

Un PEP puede ser la forma inicial de un cuadro afectivo. La utilización de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en niños y adolescentes que presentan un PEP es controvertida, dada la relación que algunos estudios han puesto de manifiesto entre la prescripción de antidepresivos y la inducción de cuadros maníacos, suicidabilidad, reducción de la edad de inicio de la manía y empeoramiento del trastorno bipolar. Sin embargo, no existen evidencias claras sobre los mecanismos que explicarían estas respuestas y algunos ISRS han demostrado eficacia en condiciones controladas (139, 140), lo que complica objetivamente la toma de decisiones de los médicos (141).

Aunque el riesgo relativo de suicidio al tomar antidepresivos es pequeño, el suicidio es un resultado tan grave que ha llevado al Reino Unido a restringir el uso de antidepresivos en niños a la fluoxetina en combinación con TCC (142). En lo referente a la manía, las evidencias epidemiológicas sugieren que existe una correlación negativa entre la edad y el riesgo de manía inducida por antidepresivos (143), es decir, el riesgo de inducir la manía con medicación antidepresiva puede ser especialmente alta para los niños y adolescentes de menos de 14 años (144). Este aspecto requiere de diseños experimentales rigurosos y no especialmente sencillos de plantear por sus condicionantes éticos, que permitan contrastar esta tendencia observada empíricamente.

Cornblatt y colaboradores (145) plantearon un estudio de observación naturalista, no aleatorizado, de una muestra de adolescentes que emplea únicamente como criterio de inclusión la presencia de síntomas atenuados positivos. La elección del tratamiento fue decisión de los clínicos, en condiciones de práctica clínica habitual. La tasa global de transición a psicosis fue de 25% en un máximo de 5,5 años (10,7% durante el primer año), sin transición en el grupo tratado con diversos antidepresivos (n= 25), y con una tasa de transición del 43% en el grupo tratado con ASG (n= 28), ya sea por sí solos (42,9%) o en combinación con antidepresivos. Aunque, inicialmente, este resultado parece a favor de los antidepresivos, una investigación más profunda reveló que el 92% de los pacientes que evolucionan a psicosis habían abandonado el tratamiento con antipsicóticos. Estos sesgos no permiten descartar que el riesgo para la transición fuera considerablemente menor en el grupo antidepresivo desde el principio. Los hallazgos sugieren que, en algunos casos, puede ser preferible iniciar el tratamiento con antidepresivos y el progreso a los antipsicóticos una vez que los síntomas se intensifican, ya que la adherencia a estos últimos es difícil de mantener (146). Estos efectos pueden ser facilitados y provocados por el estrés psicosocial, pero, pese a la controversia, también el uso de antidepresivos se relaciona como un factor de protección en la psicosis (141, 147, 148).

En la tabla 11 (anexo) se recoge un resumen de los principales estudios sobre el uso de antidepresivos en niños y adolescentes.

Algunos autores coinciden en dar importancia a los síntomas psicóticos inespecíficos y los síntomas psicóticos negativos atenuados, como otro importante grupo de síntomas a incluir en el diagnóstico del síndrome de riesgo para la psicosis. En este grupo se encuentran síntomas tales como el aislamiento social, la abulia y la disminución del funcionamiento global, restricción emocional del yo, etc., presentados de forma atenuada. Estos autores plantean la hipótesis de que el conjunto de síntomas de disfunción cognitiva, afectiva, social y escolar puede configurar la base necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de la esquizofrenia (28, 145). Estudios clásicos y estudios retrospectivos pioneros de las fases prodrómicas de la esquizofrenia ya mencionaban el aislamiento social, el mal funcionamiento académico, así como sintomatología depresiva y ansiedad, para describir la fase prodrómica en la adolescencia (29). Sin embargo, hasta el momento son muy pocos los trabajos que se centran en esta categoría para aportar evidencia científica de la importancia de este grupo de síntomas dentro del síndrome de riesgo por psicosis. A partir de las evidencias científicas de los estudios revisados y de la experiencia especializada se formaliza la siguiente recomendación:

N.º	Uso de antidepresivos en pacientes de alto riesgo de psicosis	NE/GR	91% (n= 10/11)
38	El uso de antidepresivos en los sujetos de alto riesgo de psicosis debe evitarse cuando se sospeche patología afectiva bipolar de base, debido al riesgo de inducción de manía, y dada la insuficiente evidencia sobre su eficacia en la prevención de la psicosis. Ref. de la evidencia (138)	2++/C√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.7.10 Enfoque terapéutico de los estimulantes en la psicosis

Los síntomas cognitivos, particularmente déficit de atención y de concentración, preceden con frecuencia al trastorno bipolar y a la esquizofrenia incipiente. Son comúnmente tratados con medicamentos psicoestimulantes, como metilfenidato u otros derivados de las anfetaminas (ANF). Aunque el papel del tratamiento precoz con psicoestimulantes en la etiopatogenia de la manía o psicosis no se conoce bien, el tratamiento agudo con psicoestimulantes puede producir un cuadro clínico análogo a la manía idiopática (149). Por otra parte, el aumento en las respuestas psicomotoras (es decir, aumento de la tasa de parpadeo, excitación, euforia) observado en los sujetos sanos después del tratamiento repetido con anfetaminas no se observa en el primer episodio maníaco o en pacientes psicóticos (150), lo que puede reflejar sensibilización previa en respuesta a exposición previa a los psicoestimulantes o estrés (151).

Los adolescentes con trastorno bipolar que presentan historia de exposición a estimulantes antes de la aparición del trastorno, suelen tener una edad más temprana de inicio de síntomas de manía que aquellos sin exposición previa a estimulantes, independiente de la concurrencia de TDAH (152). Así, los psicoestimulantes pueden compartir efectos psiquiátricos problemáticos similares a los antidepresivos en los jóvenes con alto riesgo de trastorno bipolar y esquizofrenia (147). Aunque los ensayos controlados han descrito que el tratamiento con psicoestimulantes es eficaz y en gran medida seguro para el tratamiento de los síntomas del TDAH en jóvenes con trastorno bipolar, junto con estabilizadores del humor (153, 154), no está claro si este tratamiento es seguro o efectivo en jóvenes con alto riesgo de desarrollar trastorno bipolar pero que aún no han desarrollado la manía.

N.º	Uso de psicoestimulantes en población infantojuvenil	NE/GR	100% (n= 10/10)
39	Se debe evitar el uso de psicoestimulantes en jóvenes con alto riesgo de desarrollar un trastorno bipolar. No obstante, en pacientes diagnosticados de trastorno bipolar (y bien controlados con estabilizadores del ánimo) y comorbilidad con TDAH su uso es eficaz y relativamente seguro. Ref. de la evidencia (138)	2+/D√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (10/10)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación:

- Se matizó que los jóvenes son «niños y adolescentes».

3.7.11 Criterios de evaluación de la respuesta

3.7.11.1 Evaluación de la respuesta

La mayoría de las personas con un PEP responden clínicamente a la medicación antipsicótica (155). La remisión de los síntomas psicóticos en pacientes con PEP, independientemente de su edad, se produce en el 50% en los primeros 3 meses de tratamiento antipsicótico (156-158), en el 75% dentro de los primeros 6 meses (158) y hasta en el 80% dentro del 1 año (157, 159-161). Sin embargo, estos efectos beneficiosos de la medicación antipsicótica en el PEP están en controversia debido a:

1. Las personas con un PEP son particularmente sensibles a los efectos secundarios de los antipsicóticos, tales como el aumento de peso (162, 163).
2. El cumplimiento de la medicación es variable, con tasas medias de cumplimiento del 33%-50%, entre los 6 y 12 meses (164, 165).
3. Hasta el 20% de los individuos con un PEP muestran síntomas psicóticos persistentes (166),
4. Más del 50% de las personas con un PEP reportan depresión y/o ansiedad secundaria a la propia naturaleza de la psicosis (167-169).

Tohen y colaboradores (158) concluyeron que aunque aproximadamente el 75% de los individuos con PEP mostró remisión de los síntomas a los 6 meses, la mayoría (79,8%) no pudo mostrar la recuperación funcional durante el mismo periodo de tiempo. Las personas con un PEP tienden a presentar deficiencias en el funcionamiento social general

(170, 171), la calidad de vida (172, 173) y el funcionamiento ocupacional (174), a pesar de la frecuente recuperación clínica. Estas alteraciones funcionales se mantienen hasta 5 años después de la aparición de la enfermedad, incluso cuando se proporciona tratamiento un farmacológico óptimo (175).

En adultos con esquizofrenia crónica, la mayoría de los síntomas disminuye en las primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos; sin embargo, la falta de respuesta en la semana 2 de tratamiento es predictiva de una falta de respuesta posterior. La tendencia de la respuesta antipsicótica y el valor predictivo de los primeros efectos antipsicóticos se investigaron en el contexto de una población adolescente tratada con aripiprazol. Los resultados del análisis muestran que en adolescentes con esquizofrenia tratados con aripiprazol, la respuesta o no respuesta en la semana 3 predice la evolución a medio plazo, de manera que los que no respondieron en la semana 3, apenas mostraron respuesta en las semanas siguientes. Este hallazgo permitiría recomendar un cambio de antipsicótico en caso de ausencia de respuesta en la semana 3 (176).

N.º	Respuesta terapéutica en población infantojuvenil	NE/GR	100% (n= 11/11)
40	En adolescentes con esquizofrenia tratados con aripiprazol, la respuesta o no respuesta en la semana 3 predice la evolución a medio plazo. Este aspecto permitiría recomendar, un cambio de antipsicótico en caso de ausencia de respuesta en la semana 3. Ref. de la evidencia (176)	1+/B√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.7.12 Toma de decisiones para el cambio de medicación

La clozapina es el único antipsicótico que presenta superioridad demostrada frente a otros agentes para el tratamiento de adolescentes con esquizofrenia refractaria. En la esquizofrenia refractaria de inicio temprano, la clozapina fue más eficaz que el haloperidol o que la olanzapina a altas dosis para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos (177, 178) y superior a la olanzapina para síntomas negativos (179). En un estudio naturalístico también se demostró mayor efectividad de clozapina que de haloperidol, risperidona u olanzapina. La clozapina ha demostrado ser más eficaz que otros antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de los síntomas psicóticos en los adolescentes con esquizofrenia (40).

N.º	Recomendación farmacológica en el cambio de medicación	NE/GR	100% (n= 11/11)
41	En los adolescentes con esquizofrenia resistentes a tratamiento con dos o más antipsicóticos de primera línea a dosis terapéuticas y duración adecuada, debe considerarse el cambio a clozapina. Ref. de la evidencia (40)	1+/A√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Prevencciones en el uso de clozapina	NE/GR	82% (n= 9/11)
42	Durante el tratamiento con clozapina en adolescentes debe monitorizarse adecuadamente el riesgo de agranulocitosis mediante analíticas semanales los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente al menos una vez al mes. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante las 4 semanas que siguen a la interrupción completa del mismo. Ref. de la evidencia (40)	1+/A√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación:

- Tres expertos consideran que las analíticas semanales se deben hacer durante las primeras 18 semanas.

3.7.13 Adherencia terapéutica

Existe escasa información para guiar el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia de inicio temprano. En la revisión de 2012 de Olfson y colaboradores (180), los autores examinaron la relación entre los tipos de los ASG comúnmente prescritos y la interrupción del tratamiento en niños y adolescentes con diagnóstico clínico de esquizofrenia. Durante los primeros 180 días después de iniciarse el tratamiento antipsicótico, la mayoría de jóvenes tratados con quetiapina (70,7%), ziprasidona (73,3%), olanzapina (73,7%), risperidona (74,7%) y aripiprazol (76,5%) interrumpieron su medicación, sin diferencias significativas entre ellos. Los datos de este estudio indican que hay un alto riesgo de discontinuación de tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano, independientemente del antipsicótico de segunda generación pautado (180).

Evidencias en el uso de los antipsicóticos en niños y adolescentes	
Existe un alto riesgo de discontinuación de tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano, independientemente de antipsicótico de segunda generación pautado (NE: 2++).	
Ref. (180)	Olfson M y cols. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotic medications in early-onset schizophrenia. <i>Schizophr Bull.</i> 2012;38(4):845-53.

3.7.14 Evaluación y seguimiento de los efectos adversos

3.7.14.1 Generalidades

La revisión de Fraguas y colaboradores (181) estudia las características diferenciales de eficacia y tolerabilidad de los ASG en la población infantojuvenil. En los últimos años se ha producido un aumento exponencial en la prescripción de ASG en niños y adolescentes para el tratamiento de los trastornos psicóticos y otros trastornos mentales. Este aumento de las prescripciones también se explica porque estos fármacos se emplean ahora durante más tiempo. En Holanda, la duración de los tratamientos con ASG en niños y adolescentes se dobló de 0,8 años en 1998-1999 a 1,6 años en 2001-2002 (182). Este incremento del uso ha puesto al descubierto que hay muy pocos estudios que comparen la tolerabilidad y la eficacia entre los distintos ASG y entre los ASG y los APG en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos del espectro psicótico (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, trastorno bipolar y episodio depresivo con síntomas psicóticos).

Los datos muestran que los ASG no forman un grupo homogéneo, sino que cada fármaco de este grupo tiene un perfil característico, sobre todo con respecto a los efectos secundarios, especialmente en las complicaciones metabólicas. En concreto, el análisis de las comparativas entre ASG mostró que el tratamiento con olanzapina se relacionó con mayor aumento de peso y de colesterol, y el tratamiento con risperidona se asoció con mayor aumento de prolactina. Por ello, antes de prescribir un ASG resulta imprescindible tener en cuenta el perfil diferencial de estos fármacos.

Los estudios de tolerabilidad de ASG en la población infantojuvenil han demostrado que, aunque los ASG tienen menos efectos secundarios neurológicos motores que los APG (183), el consumo de ASG se asocia con mayor riesgo de aparición de complicaciones metabólicas, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y, en general, de alteraciones del espectro de la morbilidad cardiovascular, en comparación con los APG (183-186).

Por otro lado, las agencias internacionales reguladoras del uso de medicamentos (la FDA en los Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Europa) han seguido con cautela el importante incremento en las prescripciones de ASG en niños y adolescentes. De hecho, las aprobaciones de la FDA y la EMA para el empleo de ASG en población infantojuvenil han ido, en líneas generales, por detrás del uso clínico y de los hallazgos de eficacia y tolerabilidad en los estudios clínicos de fase 4. Las leyes de la FDA (*Pediatric Research Equity Act*, 2003) y la EMA (*EU Paediatric Regulation*, enero de 2007) que exigen la exclusividad y obligatoriedad de estudios específicos con la población infantojuvenil para la aprobación de fármacos en este grupo de edad, han favorecido el desarrollo de estudios de eficacia y tolerabilidad de ASG en niños y adolescentes, pero también han ralentizado los procesos de aprobación de estos fármacos en la población infantojuvenil. La importancia de este escenario subraya la necesidad de una monitorización cuidadosa de los efectos adversos de los ASG tanto en pacientes adultos como en niños y adolescentes (187). Sin embargo, como hemos señalado, los niños y adolescentes son especialmente vulnerables a los efectos adversos de los antipsicóticos. Por ello, es muy importante anticipar los riesgos implicados en

el tratamiento con ASG en la población infantojuvenil para prevenir, en la medida de lo posible, las complicaciones derivadas del uso de estos fármacos.

Consecuentemente, se recomienda la realización de un control rutinario de los efectos adversos de los ASG prescritos, incorporando tanto a los pacientes como a sus familiares en la evaluación de los riesgos y beneficios del uso de los medicamentos. Desde la aparición de las primeras señales de alarma sobre los efectos metabólicos de los ASG en adultos, diferentes autores e instituciones han publicado guías de recomendación de control de los efectos adversos. Aunque estas guías han tenido, por lo general, poco impacto en el quehacer cotidiano de los médicos (188), es importante seguir enfatizando su importancia.

La monitorización de efectos adversos de ASG en niños y adolescentes se debería hacer como sigue a continuación (adaptado a partir de Correll, 2008 (189) y Fraguas, 2011 (181); monitorización válida para todos los pacientes que reciban tratamiento antipsicótico):

- Historia personal y familiar: Inicial y cada 12 meses.
- Estilos de vida saludables: Cada visita médica (mínimo cada 3 meses).
- Peso, talla, índice de masa corporal: Cada visita médica (mínimo cada 3 meses).
- Somnolencia/sedación: Cada visita médica (mínimo cada 3 meses).
- Función sexual: Inicial, durante ajuste de dosis y cada 3 meses.
- Presión arterial, frecuencia cardiaca: Inicial, a los 3 meses y cada 12 meses.
- Glucemia, perfil lipídico: Inicial, a los 3 meses y cada 6 meses.
- Iones, hemograma, función renal, función hepática: Inicial y cada 12 meses. En caso de clozapina, hay que seguir el protocolo de extracción de hemograma semanal durante las primeras 18 semanas, y luego mensual.
- Prolactina: Si síntomas que lo justifiquen.
- Síntomas extrapiramidales, acatisia: Inicial, durante ajuste dosis, a los 3 meses y cada 12 meses.
- Discinesia tardía: A los 3 meses y cada 12 meses.
- Electrocardiograma: Inicial (especialmente en caso de ziprasidona y clozapina). En caso de ziprasidona: durante ajuste dosis.

N.º	Prevencciones en el uso de antipsicóticos y estabilizadores del ánimo	NE/GR	100% (n= 11/11)
43	En el tratamiento de la manía en adolescentes, la mayor eficacia de antipsicóticos de segunda generación (ASG) a corto plazo frente a estabilizadores del ánimo se debe ponderar con la presencia de algunos efectos adversos de los ASG como el incremento de peso o la somnolencia. Ref. de la evidencia (189)	1+/B√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Prevencciones en los usos antipsicóticos y estabilizadores del ánimo	NE/GR	100% (n= 11/11)
44	La prescripción de antipsicóticos en esta población debe tener en cuenta el perfil de efectos secundarios y los criterios de monitorización de los mismos. Ref. de la evidencia (181)	2+/D√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Previsiones en los usos antipsicóticos y estabilizadores del ánimo	NE/GR	100% (n= 11/11)
45	Al iniciar la evaluación de un paciente con antecedentes familiares de obesidad, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, dislipidemia o hipertensión, se debe establecer el control basal y de seguimiento de: <ul style="list-style-type: none"> • Índice de masa corporal (IMC) basal, a las 4, 8 y 12 semanas y luego al menos cada 3 meses. • Glucosa en ayunas, basal y cada 3 meses (si son normales a los 3 meses, se pasa a control anual). • Perfil lipídico en ayunas, basal y cada 3 meses (si son normales a los 3 meses, se pasa a control al menos cada 5 años). • Presión arterial, basal y cada 3 meses (si son normales a los 3 meses, se pasa a control anual). Ref. de la evidencia (40)	2+/C√ SIGN	Relevancia 100% (11/11)
			Aplicabilidad 91% (10/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.7.14.2 Aumento de peso y cambios metabólicos en relación al uso de antipsicóticos en edad infantojuvenil

Los efectos cardiometabólicos de medicamentos ASG son preocupantes y frecuentes (190). A continuación, se evalúan algunos artículos en relación con la aparición de comorbilidad cardiometabólica relacionada con el tratamiento farmacológico antipsicótico en adolescentes.

En la tabla 12 (anexo) se recoge un resumen de los estudios que evalúan la asociación de los antipsicóticos a efectos cardiometabólicos.

A partir de las evidencias científicas de los estudios revisados y de la experiencia especializada se formalizan algunas recomendaciones:

N.º	Previsiones en el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes	NE/GR	100% (n= 11/11)
46	La prescripción de antipsicóticos de segunda generación en niños y adolescentes debe tener en cuenta el riesgo de efectos secundarios asociado con cada fármaco y exige una cuidadosa monitorización de peso y parámetros metabólicos. Ref. de la evidencia: (116, 190-195)	2++/B√ SIGN	Relevancia 100% (11/11)
			Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Previsiones en el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes	NE/GR	100% (n= 11/11)
47	El uso de olanzapina en adolescentes con esquizofrenia debe tener muy en cuenta el balance riesgo/beneficio, debido al alto riesgo de aumento de peso. Ref. de la evidencia (194)	1+/B√ SIGN	Relevancia 100% (11/11)
			Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Previsiones en el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes	NE/GR	100% (n= 11/11)
48	El uso de risperidona en adolescentes con esquizofrenia debe tener muy en cuenta el balance riesgo/beneficio, debido al alto riesgo de aumento de peso. Ref. de la evidencia: (116, 190-195)	2+/C√ SIGN	Relevancia 100% (11/11)
			Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Si bien existen evidencias sobre las intervenciones para el control de peso y su efectividad para atenuar el aumento de peso inducido por los antipsicóticos, no hay pruebas disponibles sobre su efectividad a largo plazo. El estudio de Álvarez-Jiménez y colaboradores, propuso un diseño que permitiera establecer evidencias sobre el valor de la intervención en el control del peso a largo plazo en pacientes de entre 16 y 50 años diagnosticados de PEP (según los

criterios DSM-IV), con menos de 6 semanas de tratamiento previo con fármacos antipsicóticos. Con un diseño controlado, aleatorizado de 2 años de evolución, propuso una intervención conductual temprana diseñada para prevenir el aumento de peso inducido por antipsicóticos. Se aleatorizaron 61 pacientes para recibir ya sea la intervención o el tratamiento habitual. El análisis por intención de tratar mostró que los pacientes del grupo intervención ganaron significativamente menos peso que los pacientes asignados a la atención de rutina tras la intervención y con efectos del tratamiento mantenido durante 3 meses. Las diferencias entre los grupos no fueron significativas a los 12 meses. Los autores concluyeron que las intervenciones de control de peso pueden necesitar ser mantenidas por periodos más largos para consolidar sus efectos preventivos. Alternativamente, se podría requerir regularmente intervenciones de refuerzo (196).

N.º	Intervenciones en la prevención del aumento de peso con antipsicóticos	NE/GR	100% (n= 11/11)
49	Las intervenciones para evitar el aumento de peso asociado al tratamiento farmacológico en pacientes con PEP no deben limitarse a una intervención inicial breve, sino que deben prolongarse durante más tiempo. Ref. de la evidencia (196)	1+/B√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.7.14.3 Funcionamiento cognitivo

Los tratamientos con psicofármacos en niños y adolescentes pueden ocasionar alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico. El estudio naturalístico de Henin y colaboradores (197) evaluó el impacto de los fármacos empleados en el tratamiento del trastorno bipolar sobre el funcionamiento neuropsicológico en edad infantojuvenil (6-17 años edad). Los niños que fueron tratados con estabilizadores del estado de ánimo rindieron significativamente peor que los niños no tratados en las medidas de velocidad de procesamiento y memoria de trabajo ($p < 0,05$). El tratamiento con otras clases de medicamentos, incluidos los ASG, no se asoció significativamente con alteraciones neuropsicológicas.

N.º	Evaluación del impacto sobre el funcionamiento cognitivo	NE/GR	91% (n= 10/11)
50	En niños y adolescentes con trastorno bipolar tratados con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos, es muy importante evaluar el impacto sobre el funcionamiento cognitivo. Ref. de la evidencia (197)	2+/D√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.7.14.4 Discinesia tardía

El aumento del tratamiento antipsicótico en niños y adolescentes registrado en los últimos años no parece estar influido por los datos de seguridad negativa a largo plazo registrados. En el estudio de Wonodi se analizaron los efectos secundarios motores asociados con el uso de fármacos antipsicóticos, a partir de una muestra de pacientes psiquiátricos pediátricos. Los adolescentes en tratamiento con antipsicóticos (la mayoría eran atípicos) durante 6 meses o más (n= 118) se compararon con pacientes no tratados previamente con antipsicóticos (n= 80) con la misma edad, la proporción de sexos y los diagnósticos. Los niños y adolescentes tratados con fármacos antipsicóticos pueden experimentar un riesgo significativo de discinesia, incluso cuando se tratan sólo con antipsicóticos atípicos (198).

N.º	Discinesia tardía asociada al tratamiento antipsicótico en infantojuvenil	NE/GR	100% (n= 10/10)
51	El seguimiento de efectos secundarios en niños y adolescentes tratados con antipsicóticos de segunda generación debe incluir la evaluación de discinesia tardía. Ref. de la evidencia (197)	2+/D√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (10/10)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.8 Intervenciones no farmacológicas

3.8.1 Psicoterapias

3.8.1.1 Características de los PEP que acuden a la terapia cognitivo conductual y quiénes se benefician más

Los trastornos psicóticos constituyen un grave problema de salud mental. La intervención antes del inicio de la psicosis podría retrasar su aparición y reducir su impacto o incluso prevenir el PEP. Judith Rietdijk y colaboradores (199), a partir de un estudio simple ciego, aleatorizado y controlado, exploraron la eficacia de la TCC en la selección de sesgos cognitivos relacionados con presencia de delirios en las personas con riesgo muy elevado de desarrollar psicosis. Concluyeron que la TCC es un tratamiento altamente tolerado y eficaz. El enfoque psicoeducativo de la TCC puede llegar a ser una estrategia exitosa ya que la mayoría de personas con elevado riesgo de psicosis están muy preocupadas como consecuencia de sus experiencias y se benefician de un enfoque de explicación, normalización y/o reducción de la excitación, ansiedad o necesidad de ayuda que perciben. Por tanto, estas intervenciones pueden impedir que las personas desarrollen una explicación delirante y catastrófica de sus experiencias extrañas y, en definitiva, evitar que desencadenen la psicosis.

Sin embargo, incluso en los países cuyos servicios de salud mental están relativamente bien dotados de recursos, la atención que se ofrece a los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad psicótica no es la más idónea. Los pacientes a menudo han desarrollado la clínica completa antes de haber recibido las intervenciones adecuadas, con las consecuencias pronósticas que supone para la evolución de la enfermedad en el paciente, familia y sociedad.

El estudio naturalístico de Rietdijk y colaboradores, realizado con una muestra de 131 pacientes de edades de entre 16 y 65 años con un PEP que siguen TCC, demostró que los clínicos envían con más frecuencia a los pacientes con mucha sintomatología psicótica y mejor conciencia de enfermedad a que realicen TCC (200). Aquellos con más nivel de educación participan con mayor frecuencia en este tipo de terapias (201). Se observa que la TCC ayuda a los pacientes a mejorar el cumplimiento de la medicación y les proporciona herramientas para que reconozcan de forma temprana los signos de recaídas además de mejorar el funcionamiento social y ocupacional. Otros estudios muestran que aspectos como la edad, sintomatología negativa, ser hombre, soltero, vivir solo y sin trabajo se asocian al abandono de la terapia (202, 203).

N.º	Terapia cognitivo conductual en el PEP infantojuvenil	NE/GR	100% (n= 11/11)
52	La terapia cognitivo conductual está ampliamente aceptada como una intervención efectiva en la mejora de la adherencia y disminución de las recaídas de los pacientes con un PEP, por lo que se recomienda su uso. Ref. de la evidencia (200)	2++/B√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 91% (10/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.8.1.2 ¿Qué tratamientos psicoterapéuticos son los más indicados para niños y adolescentes con trastorno bipolar y trastornos de ansiedad comórbidos?

El estado de ánimo y los trastornos de ansiedad comórbidos se observan con frecuencia en la práctica clínica. Schaffer y colaboradores (204) publicaron en 2012 los resultados de una revisión de la literatura sobre la epidemiología, etiología, clínica y aspectos de esta comorbilidad. Los resultados mostraron que los síntomas de ansiedad y los trastornos comórbidos tienen un impacto significativo en la presentación clínica y en el enfoque de tratamiento para los pacientes con trastornos del estado de ánimo, enfatizando la importancia de una correcta identificación de estas comorbilidades en pacientes con trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. Los autores concluyeron que la TCC combinada con los ISRS puede ser una óptima opción para el tratamiento de la ansiedad en jóvenes con trastorno bipolar.

N.º	Terapia cognitivo conductual en la comorbilidad por trastornos de la ansiedad	NE/GR	91% (n= 10/11)
53	La terapia cognitivo conductual asociada a psicofármacos antidepresivos (ISRS) debiera ser la primera elección terapéutica en los trastornos de la ansiedad comórbidos a la depresión mayor. Ref. de la evidencia (204)	2++/B√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 91% (10/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación: Un experto manifestó su duda en esta recomendación: si se trata de un trastorno bipolar con trastornos de la ansiedad comórbidos al trastorno bipolar sería mejor plantear primero una intervención con TCC ya que el tratamiento con ISRS podría aumentar riesgo de viraje a manía. En caso de no mejorar y ser necesaria la introducción de un fármaco, se deberían monitorizar los síntomas de manía de forma estrecha.

3.8.1.3 ¿Cuáles son los tratamientos psicoterapéuticos adecuados para jóvenes con inicio temprano de esquizofrenia?

Aunque no se dispone de revisiones sistemáticas al respecto, Masi y Liboni publicaron en 2011 (128) una revisión en la que diferenciaron entre la esquizofrenia en individuos menores de 13 años, que definieron como esquizofrenia de inicio muy temprano (cuya prevalencia se estima en 1 de cada 10.000), y esquizofrenia de inicio temprano, entre los 13 y 17 años, con una prevalencia de aproximadamente del 0,5%.

El tratamiento de la esquizofrenia necesita de intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas. Entre estas últimas se incluyen el asesoramiento a los pacientes y a la familia, el apoyo psicológico, la psicoeducación al paciente y familiares, los tratamientos conductuales, sociales, la rehabilitación cognitiva, la asistencia a las actividades sociales y escolares, la mejora de las habilidades sociales y el apoyo familiar. La forma de aparición temprana se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad en el adulto y parece estar relacionada con una mayor probabilidad de transmisión hereditaria. También se observa una implicación de casi todos los dominios cognitivos, incluyendo retraimiento social y aislamiento, alteraciones motoras y del lenguaje, trastornos de comportamiento perturbador y dificultades escolares (205-208).

Las intervenciones psicosociales como los tratamientos cognitivo conductuales, intervenciones sobre la familia, habilidades sociales y rehabilitación cognitiva, son útiles como tratamiento coadyuvante en pacientes adultos tras su PEP (209). Para el tratamiento de los pacientes de alto riesgo, se recomienda utilizar intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales. Por otra parte, la farmacoterapia adecuada puede aumentar en gran medida la eficacia de las intervenciones psicosociales, aunque la experiencia actual indica bajas tasas de remisión, bajo tamaño del efecto de los medicamentos y los efectos adversos frecuentes, principalmente el síndrome metabólico, lo que justifica promover investigaciones adicionales.

N.º	Uso de las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales	NE/GR	100% (n= 11/11)
54	Las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales están recomendadas en pacientes en edad infantojuvenil con esquizofrenia de inicio temprano. Entre éstas se incluyen el asesoramiento a pacientes y familia, apoyo psicológico, terapias conductuales, rehabilitación y asistencia social y escolar, así como mejora de habilidades relacionales. Ref. de la evidencia (128)	1+/B√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Nota Recomendación:

- Un experto consideró más oportuno el uso de «entrenamiento en habilidades sociales» en vez de «mejora de habilidades relacionales».

3.8.1.4 Comparación de la terapia cognitivo conductual frente a la terapia de apoyo y el tratamiento usual en jóvenes con psicosis

Los tratamientos psicológicos han demostrado ser eficaces en pacientes con psicosis. Sin embargo, existe poca evidencia al respecto de la idoneidad de las distintas terapias en función del perfil del paciente. Haddock y colaboradores

publicaron un estudio diseñado para evaluar la eficacia de la TCC, la terapia de apoyo y el tratamiento habitual, en función de la edad, considerando dos estratos de edad: los ≤ 21 años y los > 21 años. De la comparación de las 3 diferentes terapias en pacientes con un primer o segundo episodio psicótico, se observó a los 3 meses que los más jóvenes respondieron mejor a la terapia de apoyo que al tratamiento habitual y que a la TCC. Los mayores respondieron mejor a la TCC que a la terapia de apoyo de más de 18 meses. Los más jóvenes presentan mayores dificultades para aceptar la terapia que los más mayores. Los autores concluyen que es importante considerar la edad ante la decisión del tipo de psicoterapia a priorizar (203).

N.º	Uso de las intervenciones psicoterapéuticas	NE/GR	100% (n= 11/11)
55	La indicación de técnicas psicoterapéuticas debe tener en cuenta la edad y la aceptación terapéutica del paciente, como factores que pueden influir en la eficacia del tratamiento. Ref. de la evidencia (203)	2+/C√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

N.º	Prioridades en el uso de las intervenciones psicoterapéuticas	NE/GR	100% (n= 11/11)
56	Ante pacientes jóvenes o con dificultades para aceptar y asumir la terapia cognitivo conductual, se recomienda priorizar la indicación de la terapia de apoyo, con el objetivo de maximizar las opciones de beneficio terapéutico en el paciente. Ref. de la evidencia (203)	4/D√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.8.2 Rehabilitación cognitiva

3.8.2.1 ¿Cuáles son los tratamientos adecuados para jóvenes con inicio temprano de esquizofrenia?

En la esquizofrenia de inicio muy temprano (< 13 años) o temprano (13-17 años), sólo una minoría de los jóvenes muestran una recuperación completa y la mayoría de los pacientes presentan un deterioro moderado a grave desde su inicio (203). La aplicación precoz de la rehabilitación cognitiva puede permitir beneficios funcionales a largo plazo a los pacientes con esquizofrenia. Eack y colaboradores (208) evaluaron los efectos de una intervención neurocognitiva integrada y un programa de rehabilitación sociocognitiva, en el curso de dos años, en pacientes con esquizofrenia. Se utilizó como control la terapia de apoyo intensificada. Los resultados mostraron resultados diferenciales a favor de la rehabilitación cognitiva tanto al año como a los dos años de experiencia, mejorando los componentes neuropsicológicos y sociales de la cognición y mejorando el curso clínico de los pacientes con esquizofrenia temprana.

3.8.2.2 ¿Efectos de la edad en la remediación o rehabilitación cognitiva?

Hay evidencia de que la rehabilitación cognitiva consigue mejorar diferentes funciones cognitivas en mayor medida que el tratamiento habitual en pacientes adolescentes con esquizofrenia y déficits cognitivos (210). En la experiencia de Wykes y colaboradores (211) evaluaron la efectividad de la remediación cognitiva en pacientes con esquizofrenia. En la muestra se incluyeron pacientes con edades de entre 17 y 65 años, dividiéndola para realizar los análisis en menores y mayores de 40 años. Los pacientes más jóvenes (< 40 años) obtienen un beneficio mayor de este tratamiento en los dominios de memoria, flexibilidad cognitiva y planificación. Parece especialmente importante utilizar la remediación cognitiva en pacientes jóvenes con esquizofrenia y déficits cognitivos importantes ya que mejora la memoria, flexibilidad y planificación lo cual está estrechamente relacionado con la funcionalidad.

3.8.3 Terapia electroconvulsiva (TEC) en niños y adolescentes

3.8.3.1 Revisión de la TEC en niños y adolescentes

Es bien sabido que la terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento seguro y eficaz para algunos trastornos mentales en adultos. Sin embargo, su uso en niños y adolescentes sigue siendo motivo de algunos miedos que no parecen estar

justificados científicamente. Es importante aclarar y presentar el estado de esta cuestión mediante la revisión de la literatura acerca de las experiencias en TEC en niños y adolescentes, con énfasis en determinar su eficacia, indicaciones, efectos adversos y limitaciones. Los resultados de los estudios en este grupo de población muestran datos de seguridad y eficacia similares a los observados en adultos, aun aceptando que existe poca evidencia respecto al seguimiento a medio y largo plazo tras la intervención. También resulta destacable que existe una falta de información sobre la técnica de la TEC entre los psicólogos y psiquiatras infantiles (212).

N.º	Uso de la terapia electroconvulsiva (TEC) en niños y adolescentes	NE/GR	100% (n= 11/11)
57	Es recomendable que los psiquiatras infantiles profundicen en las evidencias y experiencias derivadas del uso de la TEC en sus indicaciones. Ref. de la evidencia (212)	2++/C√ SIGN	Relevancia 91% (10/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

Las indicaciones en las que la TEC ha mostrado mejores resultados en menores de edad son: pacientes con depresión grave resistente a tratamientos farmacológicos, en pacientes con depresión grave que muestran conductas autolesivas o ideación suicida grave, en pacientes con trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia resistentes al tratamiento y en pacientes con esquizofrenia que presenten síntomas catatónicos graves. La gravedad de estos escenarios clínicos y los resultados obtenidos del uso de la TEC refuerzan las evidencias a favor de su indicación en estos casos y muestran en la población infantil y adolescente unos perfiles de seguridad aceptables con escasa incidencia de efectos adversos.

N.º	Uso de la terapia electroconvulsiva (TEC) en niños y adolescentes	NE/GR	100% (n= 11/11)
58	Es recomendable el uso de la TEC en pacientes con depresión grave resistente a tratamientos farmacológicos, en pacientes con depresión grave que muestran conductas autolesivas o ideación suicida grave, en pacientes con trastorno esquizoafectivo o esquizofrenia resistentes al tratamiento y en pacientes con esquizofrenia que presenten síntomas catatónicos graves. Ref. de la evidencia (212)	2++/C√ SIGN	Relevancia 100% (10/10) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.8.3.2 Efectividad de la terapia electroconvulsiva para la remisión de la sintomatología y la funcionalidad

Pese a las evidencias, en su mayoría extrapoladas de población adulta, el uso de la TEC sigue siendo motivo de controversia entre los especialistas en edad infantil y juvenil. El mínimo común acuerdo de uso para la remisión de sintomatología y funcionalidad podría asumirse en aquellos casos de clínica grave que expresan catatonía y en aquellos deterioros importantes de la funcionalidad resistentes al efecto de las medicaciones (178, 179).

3.8.4 Estimulación magnética transcraneal (EMT)

3.8.4.1 ¿Es efectiva la estimulación magnética transcraneal en niños y adolescentes?

Son escasos los datos publicados acerca de la estimulación magnética transcraneal (EMT) como tratamiento para trastornos psiquiátricos en los jóvenes. El artículo de Walter y colaboradores (213) ha analizado la efectividad de la EMT en una muestra de 7 pacientes con edades comprendidas entre los 16 y 18 años (M= 17,4). Los diagnósticos de estos pacientes eran depresión unipolar (3), esquizofrenia (3) y trastorno bipolar (1). Seis de los siete pacientes eran varones. Todos recibieron 10 sesiones diarias de estimulación durante 2 semanas; sólo la paciente con trastorno bipolar tenía medicación concomitante. Todos mejoraron en sintomatología excepto dos: el paciente con trastorno bipolar y uno de las depresiones unipolares, en los que también se presentó resistencia a la medicación. Solo se encontraron efectos secundarios en uno de los casos (dolor de cabeza durante 2 sesiones). La EMT es un tratamiento experimental que todavía no ha demostrado suficiente eficacia en menores de edad. Los autores del estudio recomiendan realizar más estudios para comprobar la eficacia de esta técnica. No obstante, es importante evaluar la seguridad de esta técnica y la formación de los técnicos que la apliquen.

3.8.5 Educación al paciente y a la familia

3.8.5.1 Tratamientos eficaces en pacientes con PEP y nuevos retos

Si bien la farmacoterapia constituye la piedra angular, la utilización de los tratamientos psicosociales adyuvantes y la incorporación de modelos de gestión de la enfermedad crónica que coordine la intervención de un equipo de salud, proporcionan una gestión óptima de los pacientes. El desarrollo, implantación y evaluación de estos modelos suponen un reto asistencial, que garantizaría la reevaluación de los resultados y una importante progresión de la investigación en condiciones de práctica clínica habitual. Sin embargo, alcanzar estos retos asistenciales supone disponer de más recursos de información y registro transversal, así como de instrumentos educativos de apoyo, para mejorar el manejo clínico de estos pacientes (214). Mejorar las evaluaciones y la monitorización del estado de ánimo, medicación y efectos secundarios de los pacientes y la utilización de cuestionarios apropiados para la detección precoz del trastorno bipolar, deben ser líneas maestras de la asistencia e investigación en estos pacientes.

El estudio de Calvo y colaboradores (103) planteó como objetivo evaluar la eficacia de una intervención grupal psicoeducativa y estructurada para adolescentes con psicosis de inicio temprano y de sus familias. La intervención se llevó a cabo de forma paralela en 2 grupos separados, centrándose específicamente en las estrategias de resolución de problemas. La información relacionada con la psicosis fue estructurada para manejar las dificultades de la vida cotidiana relacionados con la enfermedad, para mitigar las crisis y para prevenir las recaídas. Siguió un diseño tipo ensayo clínico, aleatorio, simple ciego (evaluador) que incluyó 55 pacientes adolescentes con psicosis de inicio temprano y con antecedentes familiares en al menos uno de los progenitores. Se comparó la intervención grupal de resolución de problemas psicoeducativos (n= 27) con un grupo de intervención no estructurada (n= 28). Se consideraron como variables principales el número de hospitalizaciones, los días de hospitalización y las visitas a urgencias; y como variables secundarias las medidas clínicas y las relacionadas con el entorno familiar. Los resultados mostraron un porcentaje menor de incidencias adversas en las variables principales a favor del grupo de intervención estructurada así como una mejora en los síntomas negativos más pronunciada, que resultaron estadísticamente significativas. Las conclusiones del estudio refuerzan que una intervención grupal psicoeducativa paralela implementada mediante instrucciones por escrito de una manera estructurada puede ayudar a los adolescentes con PEP y a sus padres a manejar las crisis mediante la implementación de estrategias de resolución de problemas dentro de la familia, lo que reduce el número de visitas al servicio de urgencias y mejora la clínica del paciente.

N.º	Uso de la intervención grupal psicoeducativa en los PEP en niños y adolescentes	NE/GR	100% (n= 11/11)
59	Aunque es necesario aumentar la investigación sobre el uso de intervenciones grupales psicoeducativas estructuradas, éstas pueden ser un adecuado recurso terapéutico en niños y adolescentes con PEP. Ref. de la evidencia (103)	1+/B√ SIGN	Relevancia 100% (11/11) Aplicabilidad 100% (11/11)
Ref. recom.	Grupo de trabajo para la guía clínica y terapéutica de primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. CIBERSAM 2014.		

3.9 Necesidad de coordinación entre los diferentes dispositivos (ingresos, hospital de día)

3.9.1 Modelos asistenciales

3.9.1.1 Accesibilidad a la atención

La intervención temprana en el trastorno psicótico permite la reducción de experiencias angustiosas lo más rápido posible y, por el contrario, la duración prolongada de un trastorno psicótico sin tratamiento constituye un factor de riesgo de mala evolución del PEP, en términos de peor evolución sintomática, funcional y cognitiva (215, 216). Cualquier modelo asistencial tiene que garantizar la accesibilidad de consulta especializada ante los primeros síntomas de alarma. En este sentido, el modelo australiano recoge las siguientes recomendaciones (94):

- Los servicios de salud mental deben ser accesibles y proporcionar una evaluación oportuna de las personas que experimentan su primer episodio de psicosis.
 - El servicio de salud mental debe ser accesible 24 horas al día y 7 días a la semana.

- Los servicios de salud mental deben proporcionar educación acerca de la intervención temprana a los cuidadores primarios y la comunidad en general.
- La comunidad necesita estar bien informada acerca de los trastornos psicóticos y de cómo obtener ayuda eficaz.
- Se debe favorecer la identificación profesional de los síntomas psicóticos:
 - A partir de los profesionales de atención primaria que deben ser competentes en la obtención y el reconocimiento de los primeros signos clínicos de psicosis.
 - Los profesionales de atención primaria deben ser entrenados en la identificación de la psicosis y en cómo transferir la información de referencia del caso al especialista.
 - La formación de pregrado y la educación médica de postgrado deben ser desarrollados para permitir una mejor formación en la evaluación y tratamiento de la enfermedad mental emergente.
 - Se deben desarrollar vínculos estrechos entre los servicios primarios y especializados de salud mental para facilitar la evaluación y tratamiento de la enfermedad mental emergente.
- Se debe mejorar el control sobre el paciente:
 - Implicación de un equipo asistencial en la atención precoz.
 - Dotación de medios para acceder a los servicios e información sobre el paciente.

3.9.1.2 Principios clínico-asistenciales de la monitorización

Ante el tratamiento de los PEP, cualquier modelo asistencial debe considerar una serie de principios clínico-terapéuticos, que optimizarán la atención asistencial del paciente (94):

- Las condiciones de monitorización del periodo crítico: se estima que entre los 3 y 5 años posteriores al inicio de un PEP, el paciente tiene mayores posibilidades de producir una recaída o de presentar episodios graves, incluidos intentos de suicidio. Durante este periodo crítico se debe asegurar la observación diligente del estado del paciente, de la adherencia terapéutica y de las medidas psicoterapéuticas de soporte.
- La observación de la respuesta terapéutica debe tener en consideración la respuesta inicial al tratamiento durante los primeros meses, el diagnóstico de una psicosis afectiva o no afectiva, el impacto de los efectos secundarios de los antipsicóticos y la presencia de factores pronósticos.
- El control de la necesidad de tratamiento antipsicótico es fundamental durante los dos primeros años después de un PEP y, al menos, hasta 6 meses después de que el paciente cumpla con los criterios de recuperación funcional.
- La retirada de la medicación debe estar supervisada durante los meses en que produce y hasta meses después de que el paciente se mantenga sin cobertura medicamentosa.

3.9.1.3 Principios clínico-asistenciales de la recuperación

Pocas intervenciones psicológicas han sido específicamente diseñadas para aquellos con PEP que experimentan una recuperación prolongada; una de estas técnicas es el enfoque de TCC en PEP. A pesar de la escasez de pruebas que evalúen la idoneidad de la terapia psicológica en la recuperación temprana, parece una buena opción durante esta fase, que además permitirá valorar el funcionamiento social y profesional y considerar signos de alerta ante la posibilidad de una recaída. En algunos casos, los datos sugieren una relación positiva entre la longitud del proceso de recuperación y la angustia familiar, lo que justifica pensar en la implantación de medidas de apoyo y otras intervenciones.

El modelo asistencial australiano incluye las siguientes recomendaciones (94):

- Durante la fase de recuperación, todos los pacientes deben ser vistos por lo menos cada dos semanas por un agente asistencial especializado (enfermería especializada) y, al menos, mensualmente por un médico.
- Durante la fase de recuperación tardía, todas las familias deben ser entrevistadas o contactadas al menos cada dos meses por el equipo de tratamiento.
- Las personas con síntomas persistentes positivos o negativos deben ser identificadas e intervenidas terapéuticamente lo antes posible.

- La clozapina debe ser considerada en personas que no han respondido a dos medicaciones antipsicóticas, en la que al menos una es un ASG.
- Si se produce una respuesta satisfactoria, el tratamiento se debe continuar por lo menos dos años.
- La terapia cognitivo conductual se debe considerar como un tratamiento adyuvante durante la recuperación tardía/problemática.
- Las familias de los jóvenes con una recuperación lenta o difícil o recaídas frecuentes se pueden beneficiar de unas intervenciones más intensas y estructuradas (TCC familiar, psicoeducación, rehabilitación cognitiva) que mejoren la resolución de problemas y las habilidades de comunicación.
- Se debería prestar apoyo al paciente y a su familia específicamente en torno al proceso de alta, controlando la continuidad asistencial y terapéutica. En este sentido, la transversalidad de la información y la comunicación con atención primaria son fundamentales.

3.9.1.4 Experiencias asistenciales específicas

En una revisión Cochrane (217), se identificaron ocho modelos distintos de la atención como alternativa al ingreso hospitalario en cuidados de salud mental para niños y adolescentes: terapia multisistémica, intervención intensiva en el hogar en crisis, servicios intensivos de consulta externa, el tratamiento intensivo domiciliario, hospitales de día, gestión de casos, cuidados de soporte terapéutico y atención residencial a corto plazo.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen las distintas opciones y son pocos los estudios que se plantean esta hipótesis; los que existen tienen sesgos que influyen en la calidad de los resultados y, en la mayoría, no tenían suficientes personas para evaluar el efecto real de los servicios.

En las últimas tres décadas, el énfasis en varios países ha estado en el modelo de servicios de salud mental para niños y adolescentes en entornos menos restrictivos. En algunos casos se trata de una política de control de costos, pero también la de proporcionar una atención más flexible y local y aportar una ventaja terapéutica.

A los efectos de esta revisión, el cambio hacia modelos alternativos que eviten la atención hospitalaria ha creado algunas dificultades en la selección de los estudios elegibles como el tipo de atención recibida por el grupo de control que no fue siempre en el contexto hospitalario.

Programa intensivo: La experiencia, publicada en 2011 por Rosenheck (218), compara un programa de tratamiento intensivo frente a un tratamiento no intensivo observándose una disminución en la media del número de admisiones en un seguimiento de 12 meses en el grupo con programa de tratamiento intensivo.

Programa multisistémico en el hogar: En 1999, Henggeler y colaboradores (219) publicaron los resultados de un estudio que se planteó como objetivo determinar si la terapia multisistémica ya protocolizada en las emergencias psiquiátricas, adaptada para el uso con los jóvenes, podría servir como una alternativa clínicamente viable a la hospitalización psiquiátrica. Entre niños y adolescentes fueron seleccionados 116, para la hospitalización psiquiátrica de emergencia. Se asignaron aleatoriamente al tratamiento multisistémico en el hogar o a la intervención hospitalaria del paciente. Se evaluó la sintomatología, el comportamiento antisocial, la autoestima, las relaciones familiares, las relaciones con los compañeros, la asistencia escolar y la satisfacción del paciente. Se registraron valoraciones en el plazo de 24 horas de reclutamiento en el proyecto o poco después de ser hospitalizado, a las 1-2 semanas, en el caso de los hospitalizados, tras el alta y al finalizar la intervención aproximadamente a los 4 meses. Los resultados muestran mayor nivel de eficacia en el tratamiento multisistémico que en la hospitalización de emergencia en la disminución de los síntomas, la mejora de su funcionamiento familiar y asistencia escolar. La hospitalización fue más eficaz que el tratamiento multisistémico en mejorar la autoestima de jóvenes. Las puntuaciones de satisfacción del paciente fueron más altas en el tratamiento multisistémico. Los resultados apoyan la idea de que un modelo de tratamiento intensivo, bien especificado y con apoyo empírico, puede servir de manera efectiva y ser una alternativa a la hospitalización psiquiátrica de emergencia de los niños y adolescentes.

Servicios ambulatorios especializados intensivos: En la experiencia de Gowers y colaboradores (220), publicada en 2007, se evaluó comparativamente la eficacia de la atención médica psiquiátrica con programas ambulatorios

especializados en centros de salud mental. En este caso no se observaron diferencias en cuanto a eficacia entre ambos tipos de atención, aunque sí se pudo evidenciar la escasa e inadecuada información que desde los centros ambulatorios se facilita cuando se requiere el ingreso hospitalario.

3.10 Continuidad entre dispositivos y servicios de atención a niños y adolescentes y a adultos

La realidad asistencial del SNS, debería abordar dos aspectos fundamentales que afectan a la continuidad asistencial entre la etapa infantil juvenil y la del adulto:

- La organización en dos equipos independientes (infancia-adolescencia/adultos) ha impuesto una edad de corte en los 18 años de naturaleza administrativa, sin que necesariamente tenga relación con el desarrollo de la identidad y los cambios madurativos psicofisiológicos del paso de la adolescencia a la etapa adulta.
- El paso de un equipo a otro conlleva un riesgo de recaída o empeoramiento. Esto será aún mayor si:
 - El inicio del PEP es reciente.
 - La diferencia entre dispositivos infantojuveniles y adultos es muy acusada.

En ocasiones, los pacientes abandonan el seguimiento y el tratamiento durante los procesos de transición.

Por ello, resulta altamente recomendable que exista una coordinación fluida y organizada, sin que dependa del voluntarismo de las personas. A continuación, se detallan algunos factores que son importantes para garantizar el proceso de transición (221):

- La consistencia y calidad del servicio.
- La garantía de una continuidad de la atención protocolizada.
- La claridad sobre los roles de los profesionales y la responsabilidad clínica.
- Un intercambio de información competente entre los niveles asistenciales.
- Alineación entre niveles asistenciales en los procesos de evaluación entre los servicios (protocolos compartidos).
- Calidad de los procesos de tránsito entre niveles asistenciales.
- Participación del paciente, cuidador y familia en las decisiones asistenciales.
- Atención responsable basada en el consentimiento informado.

Las estructuras tradicionales de muchos de los servicios presentan cierta complejidad y límites arbitrarios, protocolos poco actualizados o con escasa implantación, con carencias asistenciales que contribuyen a la discontinuidad de la atención en salud mental para un número importante de jóvenes que experimentan o no el cambio entre servicios.

Se precisa objetivar en los diferentes servicios y equipos la existencia de protocolos o procedimientos para la transición a la atención de adultos y la política a seguir. En los protocolos de transición entre servicios se deben definir los procedimientos y personal que participan, la edad límite de transición y si este límite es flexible, qué hacer en los casos no aceptados por los servicios de adultos, qué información debe ser transferida y el nivel de atención de la persona sobre el programa de atención.

Finalmente, es preciso definir los conceptos asociados a la continuidad para establecer parámetros que tengan en cuenta las condiciones particulares y locales de cada dispositivo asistencial y de aquellos con los que se tienen que relacionar, con el objetivo de respetar en el marco de las referencias de calidad asistencial, la costumbre y formas de trabajo habituales. Este objetivo raramente se conseguirá sin la elaboración participativa y equilibrada de los agentes asistenciales implicados y sin la actualización periódica de los mismos.

4 Bibliografía

1. International Early Psychosis Association Writing G. International clinical practice guidelines for early psychosis. The British journal of psychiatry Supplement. 2005;48:s120-4.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el SNS. Manual metodológico.2007.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN Executive; 2011. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.
4. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation.
5. Kendall T, Hollis C, Stafford M, Taylor C, Guideline Development G. Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance. Bmj. 2013;346:f150.
6. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P, Lynch F, Fitzpatrick C, Devlin N, et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2012;201(1):26-32.
7. Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. Psychological medicine. 2009;39(2):179-95.
8. Kelleher I, Connor D, Clarke MC, Devlin N, Harley M, Cannon M. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Psychological medicine. 2012;42(9):1857-63.
9. Stephenson DD, Beaton EA, Weems CF, Angkustsiri K, Simon TJ. Identifying patterns of anxiety and depression in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: Comorbidity predicts behavioral difficulties and impaired functional communications. Behavioural brain research. 2014.
10. Schneider M, Debbane M, Bassett AS, Chow EW, Fung WL, van den Bree M, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. The American journal of psychiatry. 2014;171(6):627-39.
11. Skokauskas N, Gallagher L. Psychosis, affective disorders and anxiety in autistic spectrum disorder: prevalence and nosological considerations. Psychopathology. 2010;43(1):8-16.
12. Bevan Jones R, Thapar A, Lewis G, Zammit S. The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence. Schizophrenia research. 2012;135(1-3):164-9.
13. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Cosgrave EM, Killackey E, et al. Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. Schizophrenia research. 2008;105(1-3):10-7.
14. Wigman JT, van Winkel R, Raaijmakers QA, Ormel J, Verhulst FC, Reijneveld SA, et al. Evidence for a persistent, environment-dependent and deteriorating subtype of subclinical psychotic experiences: a 6-year longitudinal general population study. Psychological medicine. 2011;41(11):2317-29.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
16. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. Archives of general psychiatry. 2012;69(3):220-9.
17. Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Ruhrmann S. The near Babylonian speech confusion in early detection of psychosis. Schizophrenia bulletin. 2011;37(4):653-5.
18. Fusar-Poli P, Borgwardt P, McGuire P. Vulnerability to Psychosis: From Neurosciences to Psychopathology. London, United Kingdom: Psychology Press; 2011.
19. Nelson B, Fusar-Poli P, Yung AR. Can we detect psychotic-like experiences in the general population? Current pharmaceutical design. 2012;18(4):376-85.
20. Linscott RJ, van Os J. 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. 2013;43(6):1133-49.
21. Kelleher I, Murtagh A, Molloy C, Roddy S, Clarke MC, Harley M, et al. Identification and characterization of prodromal risk syndromes in young adolescents in the community: a population-based clinical interview study. Schizophrenia bulletin. 2012;38(2):239-46.
22. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. Archives of general psychiatry. 2008;65(1):28-37.
23. Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? Schizophrenia bulletin. 2007;33(3):673-81.
24. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. The American journal of psychiatry. 2011;168(8):800-5.
25. Schlosser DA, Jacobson S, Chen Q, Sugar CA, Niendam TA, Li G, et al. Recovery from an at-risk state: clinical and functional outcomes of putatively prodromal youth who do not develop psychosis. Schizophrenia bulletin. 2012;38(6):1225-33.
26. Frommann I, Pukrop R, Brinkmeyer J, Bechdolf A, Ruhrmann S, Berning J, et al. Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early--and additional memory dysfunction in the late--prodromal state. Schizophrenia bulletin. 2011;37(4):861-73.
27. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S. Kraepelin and psychotic prodromal conditions. European archives of psychiatry and clinical neuroscience. 2008;258 Suppl 2:74-84.
28. Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. Schizophrenia research. 2002;54(1-2):177-86.
29. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. Schizophrenia bulletin. 1996;22(2):353-70.
30. Lencz T, Smith CW, Aulner A, Correll CU, Cornblatt B. Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. Schizophrenia research. 2004;68(1):37-48.

31. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophrenia research*. 2003;60(1):21-32.
32. Mason O, Startup M, Halpin S, Schall U, Conrad A, Carr V. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. *Schizophrenia research*. 2004;71(2-3):227-37.
33. Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry research*. 2012;196(2-3):220-4.
34. Gillberg C, Wahlstrom J, Forsman A, Hellgren L, Gillberg IC. Teenage psychoses--epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal periods. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 1986;27(1):87-98.
35. Kolvin I, Humphrey M, McNay A. Studies in the childhood psychoses. VI. Cognitive factors in childhood psychoses. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1971;118(545):415-9.
36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1980.
37. Tolbert HA. Psychoses in children and adolescents: a review. *The Journal of clinical psychiatry*. 1996;57 Suppl 3:4-8; discussion 46-7.
38. Menezes NM, Milovan E. First-episode psychosis: a comparative review of diagnostic evolution and predictive variables in adolescents versus adults. *Can J Psychiatry*. 2000;45(8):710-6.
39. Castro-Fornieles J, Baeza I, de la Serna E, Gonzalez-Pinto A, Parellada M, Graell M, et al. Two-year diagnostic stability in early-onset first-episode psychosis. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2011;52(10):1089-98.
40. McClellan J, Stock S, American Academy of C, Adolescent Psychiatry Committee on Quality I. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(9):976-90.
41. Thorup A, Waltoft BL, Pedersen CB, Mortensen PB, Nordentoft M. Young males have a higher risk of developing schizophrenia: a Danish register study. *Psychological medicine*. 2007;37(4):479-84.
42. Nugent KL, Daniels AM, Azur MJ. Correlates of schizophrenia spectrum disorders in children and adolescents cared for in community settings. *Child Adolesc Ment Health*. 2012;17(2):101-8.
43. Okkels N, Vernal DL, Jensen SO, McGrath JJ, Nielsen RE. Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013;127(1):62-8.
44. Kleinhaus K, Harlap S, Perrin M, Manor O, Weiser M, Lichtenberg P, et al. Age, sex and first treatment of schizophrenia in a population cohort. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(1):136-41.
45. Castro-Fornieles J, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Moreno D, Graell M, Baeza I, et al. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophrenia research*. 2007;91(1-3):226-37.
46. Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(9):1250-6.
47. Quinlan PE, King CA, Hanna GL, Ghaziuddin N. Psychotic versus nonpsychotic depression in hospitalized adolescents. *Depress Anxiety*. 1997;6(1):40-2.
48. Thakur M, Hays J, Krishnan KR. Clinical, demographic and social characteristics of psychotic depression. *Psychiatry research*. 1999;86(2):99-9106.
49. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2005;187:510-5.
50. Kirkbride JB, Croudace T, Brewin J, Donoghue K, Mason P, Glazebrook C, et al. Is the incidence of psychotic disorder in decline? Epidemiological evidence from two decades of research. *Int J Epidemiol*. 2009;38(5):1255-64.
51. Addington J, Addington D. Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2007;115(4):304-9.
52. Baeza I, Graell M, Moreno D, Castro-Fornieles J, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, et al. Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophrenia research*. 2009;113(2-3):129-37.
53. Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*. 2004;99(10):1333-41.
54. Fiorentini A, Volonteri LS, Dragogna F, Rovera C, Maffini M, Mauri MC, et al. Substance-induced psychoses: a critical review of the literature. *Current drug abuse reviews*. 2011;4(4):228-40.
55. Sara G, Burgess P, Malhi GS, Whiteford H, Hall W. Differences in associations between cannabis and stimulant disorders in first admission psychosis. *Schizophrenia research*. 2013;147(2-3):216-22.
56. Kuzenko N, Sareen J, Beesdo-Baum K, Perkonig A, Hofler M, Simm J, et al. Associations between use of cocaine, amphetamines, or psychedelics and psychotic symptoms in a community sample. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2011;123(6):466-74.
57. Konings M, Henquet C, Maharajh HD, Hutchinson G, Van Os J. Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2008;118(3):209-13.
58. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen H-U, Hofler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *Bmj*. 2011;342.
59. Fraser S, Hides L, Philips L, Proctor D, Lubman DI. Differentiating first episode substance induced and primary psychotic disorders with concurrent substance use in young people. *Schizophrenia research*. 2012;136(1-3):110-5.
60. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319-28.
61. Niemi-Pynttari JA, Sund R, Putkonen H, Vormaa H, Wahlbeck K, Pirkola SP. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(1):e94-9.
62. Keshavan MS, Kaneko Y. Secondary psychoses: an update. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association*. 2013;12(1):4-15.
63. Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, Copolov D, Pantelis C. Diseases of white matter and schizophrenia-like psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2005;39(9):746-56.
64. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(10):1498-502.

65. Barry H, Hardiman O, Healy DG, Keogan M, Moroney J, Molnar PP, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2011;199(6):508-9.
66. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(10):940-5.
67. Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ, Govers V, Devriendt K, Legius E, et al. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2004;127A(3):238-43.
68. Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1994;90(4):241-6.
69. Bourgeois JA. Fahr's disease - a model of neuropsychiatric illness with cognitive and psychotic symptoms. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2010;121(1):78.
70. Goldberg-Stern H, Feldman L, Eidlitz-Markus T, Kramer U, Perez S, Pollak L, et al. Levetiracetam in children, adolescents and young adults with intractable epilepsy: efficacy, tolerability and effect on electroencephalogram—a pilot study. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2013;17(3):248-53.
71. Ross RG. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(7):1149-52.
72. Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(5):500-6.
73. National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in children and young people. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2013 Jan. 51 p.
74. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Carlson G, Craig T, Galambos N, et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(6):593-600.
75. Carlisle L, McClellan J. Diagnostic interviews. In: Dulcan MK, editor. *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2009. p. 79-99.
76. Webb T, Maina EN, Soni S, Whittington J, Boer H, Clarke D, et al. In search of the psychosis gene in people with Prader-Willi syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2008;146A(7):843-53.
77. Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, Kates WR. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(4):333-44.
78. Zimetkin AJ, Ernst M, Silver R. Laboratory and diagnostic testing in child and adolescent psychiatry: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(5):464-72.
79. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(7 Suppl):4S-23S.
80. Kaplan B, Sadock V. *Kaplan and Sadock's Textbook of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
81. Rutter M, Taylor E. *Child and Adolescent Psychiatry*. Oxford: Blackwell; 2002.
82. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(2 Suppl):1-56.
83. Goulet K, Deschamps B, Evoy F, Trudel JF. Use of brain imaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) in first-episode psychosis: review and retrospective study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(7):493-501.
84. McKay D, Gorrell J, Cornish A, Tennant C, Rosen A, Moss B, et al. Let's get physical: an audit of medical practice in first episode psychosis. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*. 2006;14(2):146-9.
85. *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care*. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Leicester (UK)2006.
86. Kandratavicius L, Lopes-Aguiar C, Bueno-Junior LS, Romcy-Pereira RN, Hallak JE, Leite JP. Psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: possible relationships between psychotic disorders and involvement of limbic circuits. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2012;34(4):454-66.
87. Manchanda R, Norman R, Malla A, Harricharan R, Northcott S. EEG abnormalities and 3-year outcome in first episode psychosis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2008;117(4):277-82.
88. De la Peña F, Ulloa R, Higuera F, Ortiz S, Arechavaleta B, Foullux C, et al. Interrater reliability of the Spanish version of the K-SADS-PL. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Annual Meeting, San Francisco, CA, 2002. Scientific Proceedings, NR Poster, vol.A35, p.96*.
89. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, Nogales I, Fresan A, Apiquian R, et al. [Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)]. *Actas espanolas de psiquiatria*. 2006;34(1):36-40.
90. Soutullo C. Traducción al español de la entrevista diagnóstica Kifddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia. Present & Lifetime Version (K-SADS-PL). Internet Communication. 1996 [updated 2010 Sep 21]. Available from: <http://www.cun.es/fileadmin/Departamentos/Psiquiatria%20y%20Psicologia%20Medica/PDF/KSADSEsp.pdf>
91. Peralta V, Cuesta J. Validación de la escala de síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Españolas de Psiquiatria* 1994;22:171-7.
92. Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychological medicine*. 2004;34(2):277-84.
93. Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, Salvadori D, Mundo E. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophrenia research*. 2001;52(1-2):29-36.
94. Early Psychosis Guidelines Writing Group. *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis*. 2nd ed. Melbourne: Orygen Youth Health; 2010.
95. Large MM, Nielssen O, Ryan CJ, Hayes R. Mental health laws that require dangerousness for involuntary admission may delay the initial treatment of schizophrenia. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2008;43(3):251-6.
96. McCreddie RG, Scottish Comorbidity Study G. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2002;181:321-5.
97. Kavanagh DJ, Waghorn G, Jenner L, Chant DC, Carr V, Evans M, et al. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophrenia research*. 2004;66(2-3):115-24.
98. Kendall T, Tyrer P, Whittington C, Taylor C. Guideline Development G. Assessment and management of psychosis with coexisting substance misuse: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2011;342:d1351.

99. Marshall M, Crowther R, Sledge WH, Rathbone J, Soares-Weiser K. Day hospital versus admission for acute psychiatric disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD004026.
100. Glick ID, Fleming L, DeChillo N, Meyerkopf N, Jackson C, Muscara D, et al. A controlled study of transitional day care for non-chronically-ill patients. *The American journal of psychiatry.* 1986;143(12):1551-6.
101. Linn MW, Caffey EM, Jr., Klett CJ, Hogarty GE, Lamb HR. Day treatment and psychotropic drugs in the aftercare of schizophrenic patients. A Veterans Administration cooperative study. *Archives of general psychiatry.* 1979;36(10):1055-66.
102. Shek E, Stein AT, Shansis FM, Marshall M, Crowther R, Tyrer P. Day hospital versus outpatient care for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD003240.
103. Calvo A, Moreno M, Ruiz-Sancho A, Rapado-Castro M, Moreno C, Sanchez-Gutierrez T, et al. Intervention for adolescents with early-onset psychosis and their families: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(6):688-96.
104. Archie S, Wilson JH, Woodward K, Hobbs H, Osborne S, McNiven J. Psychotic disorders clinic and first-episode psychosis: a program evaluation. *Can J Psychiatry.* 2005;50(1):46-51.
105. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Wiersma D. Predictive validity of proposed remission criteria in first-episode schizophrenic patients responding to antipsychotics. *Schizophrenia bulletin.* 2007;33(3):792-6.
106. Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American journal of psychiatry.* 2005;162(3):441-9.
107. van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, et al. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 2006;113(2):91-5.
108. Docherty JP, Bossie CA, Lachaux B, Bouhours P, Zhu Y, Lasser R, et al. Patient-based and clinician-based support for the remission criteria in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(1):51-5.
109. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Kane JM. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophrenia research.* 2005;77(2-3):215-27.
110. Ciudad A, Alvarez E, Bobes J, San L, Polavieja P, Gilaberte I. Remission in schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophrenia research.* 2009;108(1-3):214-22.
111. Chang WC, Chan TC, Chen ES, Hui CL, Wong GH, Chan SK, et al. The concurrent and predictive validity of symptomatic remission criteria in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research.* 2013;143(1):107-15.
112. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R, Schmitz N, Malla A. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophrenia bulletin.* 2010;36(5):1001-8.
113. Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Henry LP, Harrigan SM, Harris MG, Killackey E, et al. Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. *Psychological medicine.* 2012;42(3):595-606.
114. Slade M. 100 ways to support recovery. London: Rethink; 2009.
115. Chang WC, Tang JY, Hui CL, Lam MM, Chan SK, Wong GH, et al. Prediction of remission and recovery in young people presenting with first-episode psychosis in Hong Kong: a 3-year follow-up study. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry.* 2012;46(2):100-8.
116. Fraguas D, Correll CU, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2011;21(8):621-45.
117. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, Harrington H. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Archives of general psychiatry.* 2000;57(11):1053-8.
118. Thomas LE, Woods SW. The schizophrenia prodrome: a developmentally informed review and update for psychopharmacologic treatment. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America.* 2006;15(1):109-33.
119. Hafner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdolf A, Klosterkotter J, Wagner M, et al. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 2004;254(2):117-28.
120. Faraone SV, Brown CH, Glatt SJ, Tsuang MT. Preventing schizophrenia and psychotic behaviour: definitions and methodological issues. *Can J Psychiatry.* 2002;47(6):527-37.
121. Preti A, Cella M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. *Schizophrenia research.* 2010;123(1):30-6.
122. de Koning MB, Bloemen OJ, van Amelsvoort TA, Becker HE, Nieman DH, van der Gaag M, et al. Early intervention in patients at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 2009;119(6):426-42.
123. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkotter J. Intervention in the at-risk state to prevent transition to psychosis. *Current opinion in psychiatry.* 2009;22(2):177-83.
124. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, Grignon S, Roy MA. [Long-acting injectable antipsychotics: an expert opinion from the Association des medecins psychiatres du Quebec]. *Can J Psychiatry.* 2011;56(6):367-76.
125. Abdel-Baki A, Quellet-Plamondon C, Malla A. Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis. *Journal of affective disorders.* 2012;138 Suppl:S3-14.
126. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *European child & adolescent psychiatry.* 2007;16(2):104-20.
127. Thomas T, Stansifer L, Findling RL. Psychopharmacology of pediatric bipolar disorders in children and adolescents. *Pediatric clinics of North America.* 2011;58(1):173-87, xii.
128. Masi G, Liboni F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy. *Drugs.* 2011;71(2):179-208.
129. Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry.* 2006;15(3):141-8.
130. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 2004;29(1):133-45.
131. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9896):951-62.

132. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008;165(11):1432-41.
133. Cianchetti C, Ledda MG. Effectiveness and safety of antipsychotics in early onset psychoses: a long-term comparison. *Psychiatry research*. 2011;189(3):349-56.
134. Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2009;194(2):158-64.
135. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M, et al. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(3):213-35.
136. Diaz-Caneja CM, Moreno C, Llorente C, Espliego A, Arango C, Moreno D. Practitioner Review: Long-term pharmacological treatment of pediatric bipolar disorder. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2014;55(9):959-80.
137. Correll CU. Understanding schizoaffective disorder: from psychobiology to psychosocial functioning. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71 Suppl 2:8-13.
138. McNamara RK, Strawn JR, Chang KD, DelBello MP. Interventions for youth at high risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2012;21(4):739-51.
139. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(10):1205-15.
140. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2003;290(8):1033-41.
141. Joseph MF, Youngstrom EA, Soares JC. Antidepressant-coincident mania in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Future Neurol*. 2009;4(1):87-8102.
142. Clennell A. Threat of suicide leads to ban of major antidepressants for children. *The Independent*. 2003 Dec 10.
143. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004;158(8):773-80.
144. Baldessarini RJ, Faedda GL, Hennen J. Risk of mania with antidepressants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2005;159(3):298; author reply -9.
145. 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. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(4):546-57.
146. Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P. Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet*. 2007;370(9601):1746-8.
147. Goldsmith M, Singh M, Chang K. Antidepressants and psychostimulants in pediatric populations: is there an association with mania? *Paediatr Drugs*. 2011;13(4):225-43.
148. Post RM, Weiss SR. A speculative model of affective illness cyclicity based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. *Mol Neurobiol*. 1996;13(1):33-60.
149. Bell DS. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Archives of general psychiatry*. 1973;29(1):35-40.
150. Strakowski SM, Sax KW, Setters MJ, Stanton SP, Keck PE. Lack of enhanced response to repeated d-amphetamine challenge in first-episode psychosis: implications for a sensitization model of psychosis in humans. *Biological psychiatry*. 1997;42(9):749-55.
151. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;31(2-3):371-84.
152. DelBello MP, Soutullo CA, Hendricks W, Niemeier RT, McElroy SL, Strakowski SM. Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder: association with age at onset. *Bipolar disorders*. 2001;3(2):53-7.
153. Findling RL, Short EJ, McNamara NK, Demeter CA, Stansbrey RJ, Gracious BL, et al. Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(11):1445-53.
154. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(1):58-64.
155. Lieberman JA. Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;60 Suppl 12:9-12.
156. Lieberman JA, Alvir JM, Woerner M, Degreaf G, Bilder RM, Ashtari M, et al. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. *Schizophrenia bulletin*. 1992;18(3):351-71.
157. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2003;28(5):995-991003.
158. Tohen M, Strakowski SM, Zarate C, Hennen J, Stoll AL, Suppes T, et al. The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biological psychiatry*. 2000;48(6):467-76.
159. Addington J, Leriger E, Addington D. Symptom outcome 1 year after admission to an early psychosis program. *Can J Psychiatry*. 2003;48(3):204-7.
160. Lieberman J, Jody D, Geisler S, Alvir J, Loebel A, Szymanski S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1993;50(5):369-76.
161. Whitehorn D, Brown J, Richard J, Rui Q, Kopala L. Multiple dimensions of recovery in early psychosis. *International review of psychiatry*. 2002;14:273-83.
162. Addington J, Mansley C, Addington D. Weight gain in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*. 2003;48(4):272-6.
163. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Jr., Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *The American journal of psychiatry*. 1999;156(1):79-87.
164. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2002;106(4):286-90.
165. Kasper S. First-episode schizophrenia: the importance of early intervention and subjective tolerability. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;60 Suppl 23:5-9.
166. Edwards J, Maude D, Herrmann-Doig T, Wong L, Cocks J, Burnett P, et al. A service response to prolonged recovery in early psychosis. *Psychiatric services*. 2002;53(9):1067-9.

167. Birchwood M. Pathways to emotional dysfunction in first-episode psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 2003;182:373-5.
168. Birchwood M, Spencer E, McGovern D. Schizophrenia: early warning signs. *Adv Psychiatr Treat.* 2000;6:93-101.
169. Mueser KT, Rosenberg SD. Treating the trauma of first episode psychosis: A PTSD perspective. *Journal of mental health.* 2003;12(2):103-8.
170. Erickson DH, Beiser M, Iacono WG, Fleming JA, Lin TY. The role of social relationships in the course of first-episode schizophrenia and affective psychosis. *The American journal of psychiatry.* 1989;146(11):1456-61.
171. Grant C, Addington J, Addington D, Konner C. Social functioning in first- and multiepisode schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2001;46(8):746-9.
172. Addington J, Young J, Addington D. Social outcome in early psychosis. *Psychological medicine.* 2003;33(6):1119-24.
173. Priebe S, Roeder-Wanner UU, Kaiser W. Quality of life in first-admitted schizophrenia patients: a follow-up study. *Psychological medicine.* 2000;30(1):225-30.
174. Gupta S, Andreasen NC, Arndt S, Flaum M, Hubbard WC, Ziebell S. The Iowa Longitudinal Study of Recent Onset Psychosis: one-year follow-up of first episode patients. *Schizophrenia research.* 1997;23(1):1-13.
175. Svedberg B, Mesterton A, Cullberg J. First-episode non-affective psychosis in a total urban population: a 5-year follow-up. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology.* 2001;36(7):332-7.
176. Correll CU, Zhao J, Carson W, Marcus R, McQuade R, Forbes RA, et al. Early antipsychotic response to aripiprazole in adolescents with schizophrenia: predictive value for clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(7):689-98 e3.
177. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of general psychiatry.* 1996;53(12):1090-7.
178. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biological psychiatry.* 2008;63(5):524-9.
179. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Archives of general psychiatry.* 2006;63(7):721-30.
180. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Lieberman JA, Bobo WV, Crystal S. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotic medications in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia bulletin.* 2012;38(4):845-53.
181. Fraguas D, Merchan-Naranjo J, Arango C. [Differential characteristics of the efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in the treatment of psychotic disorders in children and adolescents]. *Revista de psiquiatria y salud mental.* 2010;3(4):152-67.
182. Kalverdijk LJ, Tobi H, van den Berg PB, Buiskool J, Wagenaar L, Minderaa RB, et al. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatric services.* 2008;59(5):554-60.
183. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *The American journal of psychiatry.* 2008;165(11):1420-31.
184. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(1):9-20.
185. Fraguas D, Merchan-Naranjo J, Laita P, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sancho A, et al. Metabolic and hormonal side effects in children and adolescents treated with second-generation antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry.* 2008;69(7):1166-75.
186. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet.* 2009;373(9657):4-5.
187. Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry.* 2006;51(8):492-501.
188. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Archives of general psychiatry.* 2010;67(1):17-24.
189. Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar disorders.* 2010;12(2):116-41.
190. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA.* 2009;302(16):1765-73.
191. Ben Amor L. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. *Journal of affective disorders.* 2012;138 Suppl:S22-30.
192. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists.* 2011;26(3):144-58.
193. Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. Childhood treatment with psychotropic medication and development of comorbid medical conditions in adolescent-onset bipolar disorder. *Human psychopharmacology.* 2011;26(7):451-9.
194. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, McDougle C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, et al. Olanzapine versus placebo in adolescents with schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(1):60-70.
195. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2011;21(6):517-35.
196. Alvarez-Jimenez M, Martinez-Garcia O, Perez-Iglesias R, Ramirez ML, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Prevention of antipsychotic-induced weight gain with early behavioural intervention in first-episode psychosis: 2-year results of a randomized controlled trial. *Schizophrenia research.* 2010;116(1):16-9.
197. Henin A, Mick E, Biederman J, Fried R, Hirshfeld-Becker DR, Micco JA, et al. Is psychopharmacologic treatment associated with neuropsychological deficits in bipolar youth? *The Journal of clinical psychiatry.* 2009;70(8):1178-85.
198. Wonodi I, Reeves G, Carmichael D, Verovsky I, Avila MT, Elliott A, et al. Tardive dyskinesia in children treated with atypical antipsychotic medications. *Mov Disord.* 2007;22(12):1777-82.
199. Rietdijk J, Dragt S, Klaassen R, Ising H, Nieman D, Wunderink L, et al. A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an At Risk Mental State for psychosis: the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials.* 2010;11:30-.
200. Fanning F, Foley S, Lawlor E, McWilliams S, Jackson D, Renwick L, et al. Group cognitive behavioural therapy for first episode psychosis: who's referred, who attends and who completes it? *Early intervention in psychiatry.* 2012;6(4):432-41.

201. Tarrier N, Yusupoff L, McCarthy E, Kinney C, Wittkowski A. Some reasons why patients suffering from chronic schizophrenia fail to continue in psychological treatment. *Behavioural and cognitive psychotherapy*. 1998;26:177-81.
202. Jones F, Carraretto K, Deacon L. Client discontinuation of NHS psychological therapy revisited. *ClinPsychol Forum*. 2008;182:9-12.
203. Haddock G, Lewis S, Bentall R, Dunn G, Drake R, Tarrier N. Influence of age on outcome of psychological treatments in first-episode psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2006;188:250-4.
204. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2012;24(1):6-22.
205. Nicolson R, Lenane M, Singaracharlu S, Malaspina D, Giedd JN, Hamburger SD, et al. Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(5):794-800.
206. McClellan J, Breiger D, McCurry C, Hlastala SA. Premorbid functioning in early-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(6):666-72.
207. Masi G, Mucci M, Pari C. Children with schizophrenia: clinical picture and pharmacological treatment. *CNS Drugs*. 2006;20(10):841-66.
208. Eack SM, Greenwald DP, Hogarty SS, Cooley SJ, DiBarry AL, Montrose DM, et al. Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial. *Psychiatric services*. 2009;60(11):1468-76.
209. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *Brmj*. 2005;331(7517):602.
210. Puig O, Penades R, Baeza I, De la Serna E, Sanchez-Gistau V, Bernardo M, et al. Cognitive remediation therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(8):859-68.
211. Wykes T, Reeder C, Landau S, Matthiasson P, Haworth E, Hutchinson C. Does age matter? Effects of cognitive rehabilitation across the age span. *Schizophrenia research*. 2009;113(2-3):252-8.
212. Domenech C, Bernardo M, Arrufat F. [Electroconvulsive therapy in children and adolescents: a review of the literature]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(9):349-54.
213. Walter G, Tormos JM, Israel JA, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2001;11(1):69-75.
214. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar disorders*. 2005;7 Suppl 3:5-69.
215. Fraguas D, Del Rey-Mejias A, Moreno C, Castro-Fornieles J, Graell M, Otero S, et al. Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. *Schizophrenia research*. 2014;152(1):130-8.
216. Fraguas D, Merchan-Naranjo J, del Rey-Mejias A, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Rapado-Castro M, et al. A longitudinal study on the relationship between duration of untreated psychosis and executive function in early-onset first-episode psychosis. *Schizophrenia research*. 2014;158(1-3):126-33.
217. Shepperd S, Doll H, Gowers S, James A, Fazel M, Fitzpatrick R, et al. Alternatives to inpatient mental health care for children and young people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006410.
218. Rosenheck R. Intense case management for severe mental health problems reduces time in hospital and loss to follow-up compared with standard care, but benefits over non-ICM are less clear. *Evidence-based mental health*. 2011;14(1):29.
219. Henggeler SW, Rowland MD, Randall J, Ward DM, Pickrel SG, Cunningham PB, et al. Home-based multisystemic therapy as an alternative to the hospitalization of youths in psychiatric crisis: clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(11):1331-9.
220. Gowers SG, Clark A, Roberts C, Griffiths A, Edwards V, Bryan C, et al. Clinical effectiveness of treatments for anorexia nervosa in adolescents: randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2007;191:427-35.
221. Singh SP, Paul M, Ford T, Kramer T, Weaver T. Transitions of care from Child and Adolescent Mental Health Services to Adult Mental Health Services (TRACK Study): a study of protocols in Greater London. *BMC health services research*. 2008;8:135.
222. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(7):709-17.
223. Verhulst FC, van der Ende J, Ferdinand RF, Kasius MC. The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Archives of general psychiatry*. 1997;54(4):329-36.
224. Canals J, Domenech E, Carbajo G, Blade J. Prevalence of DSM-III-R and ICD-10 psychiatric disorders in a Spanish population of 18-year-olds. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1997;96(4):287-94.
225. Lynch F, Mills C, Daly I, Fitzpatrick C. Challenging times: prevalence of psychiatric disorders and suicidal behaviours in Irish adolescents. *Journal of adolescence*. 2006;29(4):555-73.
226. Benjet C, Borges G, Medina-Mora ME, Zambrano J, Aguilar-Gaxiola S. Youth mental health in a populous city of the developing world: results from the Mexican Adolescent Mental Health Survey. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2009;50(4):386-95.
227. Stringaris A, Santosh P, Leibenluft E, Goodman R. Youth meeting symptom and impairment criteria for mania-like episodes lasting less than four days: an epidemiological enquiry. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2010;51(1):31-8.
228. Kashani JH, Beck NC, Hoepfer EW, Fallahi C, Corcoran CM, McAllister JA, et al. Psychiatric disorders in a community sample of adolescents. *The American journal of psychiatry*. 1987;144(5):584-9.
229. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(4):454-63.
230. Costello EJ, Angold A, Burns BJ, Stangl DK, Tweed DL, Erkanli A, et al. The Great Smoky Mountains Study of Youth. Goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(12):1129-36.
231. Andrade NN, Hishinuma ES, McDermott JF, Jr., Johnson RC, Goebert DA, Makini GK, Jr., et al. The National Center on Indigenous Hawaiian Behavioral Health study of prevalence of psychiatric disorders in native Hawaiian adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(1):26-36.
232. Gould MS, King R, Greenwald S, Fisher P, Schwab-Stone M, Kramer R, et al. Psychopathology associated with suicidal ideation and attempts among children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(9):915-23.
233. Kessler RC, Avenevoli S, Green J, Gruber MJ, Guyer M, He Y, et al. National comorbidity survey replication adolescent supplement (NCS-A): III. Concordance of DSM-IV/CIDI diagnoses with clinical reassessments. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(4):386-99.

234. Mozes T, Ebert T, Michal SE, Spivak B, Weizman A. An open-label randomized comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of childhood-onset schizophrenia. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2006;16(4):393-403.
235. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biological psychiatry*. 2008;63(5):524-9.
236. Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, et al. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2008;18(4):317-26.
237. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Archives of general psychiatry*. 2006;63(7):721-30.
238. Gothelf D, Apter A, Reidman J, Brand-Gothelf A, Bloch Y, Gal G, et al. Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of adolescent patients with schizophrenia. *Journal of neural transmission*. 2003;110(5):545-60.
239. Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(6):611-21.
240. Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, et al. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2010;12(6):593-605.
241. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(10):1547-56.
242. Haas M, Delbello MP, Pandina G, Kushner S, Van Hove I, Augustyns I, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in children and adolescents with bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar disorders*. 2009;11(7):687-700.
243. Findling RL, Nyilas M, Forbes RA, McQuade RD, Jin N, Iwamoto T, et al. Acute treatment of pediatric bipolar I disorder, manic or mixed episode, with aripiprazole: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(10):1441-51.
244. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(3):305-13.
245. Tramontina S, Zeni CP, Ketzner CR, Pheula GF, Narvaez J, Rohde LA. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(5):756-64.
246. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(5):515-28.
247. Vitiello B, Riddle MA, Yenokyan G, Axelson DA, Wagner KD, Joshi P, et al. Treatment moderators and predictors of outcome in the Treatment of Early Age Mania (TEAM) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(9):867-78.
248. Geller B, Cooper TB, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J, et al. Lithium for prepubertal depressed children with family history predictors of future bipolarity: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of affective disorders*. 1998;51(2):165-75.
249. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(6):713-20.
250. Joshi G, Wozniak J, Mick E, Doyle R, Hammerness P, Georgiopoulos A, et al. A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2010;20(1):7-14.
251. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(5):519-32.
252. Findling RL, Frazier TW, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Gracious BL, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of divalproex monotherapy in the treatment of symptomatic youth at high risk for developing bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007;68(5):781-8.
253. Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(6):539-47.
254. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(7):1179-86.
255. Smarty S, Findling RL. Psychopharmacology of pediatric bipolar disorder: a review. *Psychopharmacology*. 2007;191(1):39-54.
256. Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Effectiveness of lamotrigine in maintaining symptom control in pediatric bipolar disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(1):75-82.
257. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2004;158(8):773-80.
258. Cicero D, El-Mallakh RS, Holman J, Robertson J. Antidepressant exposure in bipolar children. *Psychiatry*. 2003;66(4):317-22.
259. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM, Chanen A, Thompson A, Kettle J, et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *Journal of affective disorders*. 2010;127(1-3):316-20.
260. Baumer FM, Howe M, Gallelli K, Simeonova DI, Hallmayer J, Chang KD. A pilot study of antidepressant-induced mania in pediatric bipolar disorder: Characteristics, risk factors, and the serotonin transporter gene. *Biological psychiatry*. 2006;60(9):1005-12.
261. Findling RL, Lingler J, Rowles BM, McNamara NK, Calabrese JR. A pilot pharmacotherapy trial for depressed youths at high genetic risk for bipolarity. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2008;18(6):615-21.

5 ANEXO

Los estudios incluidos en el metanálisis (46) tienen las siguientes características:

- Kim-Cohen y colaboradores (222) (realizado en Nueva Zelanda en 1985), con 1,8% de prevalencia (a 12 meses) de trastorno bipolar tipo I según los criterios DSM-III, en la población de 11 a 15 años.
- Verhulst y colaboradores (223) (realizado en los Países Bajos en 1993), con 2,8% de prevalencia (a 6 meses) de trastorno bipolar tipo I y II según los criterios DSM III R, en la población de 13-18 años.
- Canals y colaboradores (224) (realizado en España en 1994), con 2,4% de prevalencia (puntual) de trastorno bipolar no especificado según los criterios CIE-10, en la población de 17-18 años.
- Lynch y colaboradores (225) (realizado en Irlanda en 2002), con 0,0% de prevalencia (de por vida) de trastorno bipolar I/II, trastorno ciclotímico y no especificado según los criterios DSM-IV, en la población de 12-15 años.
- Benjet y colaboradores (226) (realizado en Ciudad de México en 2005), con 2,5% de prevalencia (a 12 meses) de trastorno bipolar I/II según los criterios DSM-IV, en la población de 12-17 años.
- Stringaris y colaboradores (227) (realizado en el Reino Unido en 2007), con 1,2% de prevalencia (de por vida) de trastorno bipolar I/II y no especificado según los criterios DSM- IV, en la población de 8-9 años.
- Kashani y colaboradores (228) (realizado en Missouri en 1986), con 0,7% de prevalencia (de por vida) de manía según los criterios DSM-III, en la población de 14-16 años.
- Lewinsohn y colaboradores (229) (realizado en Oregón en 1988), con 6,7% de prevalencia (de por vida) de trastorno bipolar I/II, trastorno ciclotímico y no especificado según los criterios DSM-III-R, en la población de 14-18 años.
- Costello y colaboradores (230) (realizado en Great Smoky Mountains en 1994), con 0,1% de prevalencia (a 3 meses) de manía e hipomanía según los criterios DSM-III-R, en la población de 9-13 años.
- Andrade y colaboradores (231) (realizado en Hawaii en 1994), con 1,5% de prevalencia (de por vida) de manía e hipomanía según los criterios DSM-III-R, en la población de 13-21 años.
- Gould y colaboradores (232) (realizado en los EE. UU. en 1996), con 1,3% de prevalencia (a 6 meses) de manía según los criterios DSM-III-R, en la población de 7-18 años.
- Kessler y colaboradores (233) (realizado en los EE. UU. en 2003), con 6,3% de prevalencia (de por vida) de trastorno bipolar I/II y no especificado según los criterios DSM-IV, en la población de 13-17 años.

Tabla 8. Resumen de estudios en el uso de antipsicóticos en niños y adolescentes con esquizofrenia

Tipo de estudio/Objetivo	Pacientes	Dosis	Conclusiones
Ensayo clínico doble ciego y comparativo entre risperidona y olanzapina frente a haloperidol.	N= 50 de 8-19 años Edad media: 14,8±2,8 años Pacientes con psicosis: 52% esquizofrenia y 48% psicosis afectivas.	RIS: 4,0±1,2 mg OLA: 12,3±3,5 mg. HAL: 5,0±2,0 mg.	La magnitud de la respuesta es comparable entre estos agentes y el haloperidol, respecto al efecto sobre la sintomatología psicótica. Sin embargo, los jóvenes tratados con risperidona y olanzapina experimentaron mayor frecuencia y mayor gravedad de aumento de peso y síntomas extrapiramidales que los adultos tratados con los mismos fármacos.
(130) (Sikich L, et al. Neuropsychopharmacology. 2004 Jan; 29(1):133-45.)			
Estudio abierto, aleatorizado y comparativo entre olanzapina y risperidona, en el tratamiento de la esquizofrenia.	N= 25 Edad media: 11 años.	RIS: 0,25-4,5 mg/día; dosis media: 1,62±1,02 mg/día. OLA: 2,5-20 mg/día; dosis media: 8.18±4,41 mg/día.	El estudio muestra resultados comparables en términos de eficacia, con una mejoría que resultó significativa para ambos fármacos ($p < 0,001$) y un perfil de seguridad similar, con un ligero mejor resultado de OLA en la tasa de abandono escolar. Escalas utilizadas: <i>Barnes Rating Scale</i> (BAS) y <i>Simpson-Angus Scale</i> (SAS)
(234) (Mozes T, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2006 Aug; 16(4):393-403.)			
Ensayo clínico doble ciego para comparar la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de risperidona.	Pacientes con episodio agudo de esquizofrenia. Duración: 8 semanas.	A: 1,5-6,0 mg/día. B: 0,15-0,6 mg/día.	Los pacientes del subgrupo A mostraron más mejoría en la puntuación de la escala PANSS que los del subgrupo B.
(134) (Haas M, et al. Br J Psychiatry. 2009 Feb;194(2):158-64.)			
Ensayo clínico doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de la clozapina frente a olanzapina a «dosis alta» en los adolescentes con esquizofrenia refractaria al tratamiento.	N= 30 (CLO: 18; OLA: 21). Niños y adolescentes de entre 10 y 18 años. Esquizofrenia (DSM-IV). Duración: 12 semanas	CLZ: media 480 mg/d (200-750 mg/d). OLA: hasta 30 mg/d. La CLZ se mostró superior a la OLA en la reducción del 30% en la escala de evaluación psiquiátrica.	Ambos tratamientos se asociaron con la significativa ganancia de peso y trastornos metabólicos relacionados con la medicación. Esta comparación aleatorizada doble ciego de dos fármacos antipsicóticos de segunda generación para adolescentes refractarios al tratamiento con esquizofrenia apoya la clozapina como el agente de elección.
(235) (Kumra S, et al. Biol Psychiatry. 2008 Mar 1; 63(5):524-9.)			
Estudio abierto y aleatorizado en niños con psicosis no afectivas, tratados con antipsicóticos atípicos. Es un piloto previo al diseño de un EC.	N= 30 Niños de 10-18 años Trastorno esquizofrénico (DSM-IV). Duración: 12 semanas.	RIS: 3,4±1,5 mg. OLA: 14,0±4,6 mg. QUE: 611±253,4 mg.	Este estudio no encuentra diferencias en la eficacia del tratamiento de trastornos del espectro de la esquizofrenia en niños y adolescentes entre QUE, OLA y RIS.
(236) (Jensen JB, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2008 Aug;18(4):317-26.)			
Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad entre clozapina y olanzapina, en niños con esquizofrenia.	N= 25 (CLO: 12; OLA: 13) Diseño en dos fases: 8 semanas en EC y 2 años en abierto. Niños de 7 a 16 años Esquizofrenia (DSM-IV) y resistentes al tratamiento con 2 antipsicóticos previos.	Dosis media: OLA: 19,1 mg/d. CLZ: 327 mg/d.	En niños y adolescentes con esquizofrenia refractaria, la clozapina ofrece un perfil de eficacia superior al de olanzapina, siendo ambas medicaciones utilizadas a dosis similares a las aceptadas en adultos. A estas dosis, los efectos secundarios de la clozapina fueron mayores que los de la olanzapina.
(237) (Shaw P, et al. Arch Gen Psychiatry. 2006 Jul;63(7):721-30.)			
Estudio abierto y comparativo entre olanzapina, risperidona y haloperidol en adolescentes.	N= 43 (OLA: 10; RIS: 17; HAL: 7). Adolescentes con esquizofrenia.	OLA: 12,9±3,1 mg/d. RIS: 3,3±1,1 mg/d. HAL: 8,3±3,8 mg/d.	Mostraron similar eficacia, con diferentes matices en el perfil de seguridad. Olanzapina y haloperidol inducen fatiga con más frecuencia que risperidona. El haloperidol se asoció con una mayor frecuencia de depresión y síntomas extrapiramidales más graves.
(238) (Gothelf D, et al. J Neural Transm. 2003 May; 110(5):545-60.)			

Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado (placebo) para evaluar la eficacia y seguridad de la risperidona en adolescentes con esquizofrenia.	N= 160 (placebo: 54; RIS 1-3 mg/d: 55 y RIS 4-6 mg/d: 51). Adolescentes de 13 a 17 años.	RIS A: 1-3 mg/d. RIS B: 4-6 mg/d. Placebo.	Los 2 brazos de tratamiento activo tuvieron mejoría significativa frente a placebo en la variable principal, cambios en la puntuación de la PANSS y en la tasa de respuesta (placebo: 35%, RIS A: 65% y RIS B: 72%, respectivamente)
(239) (Haas M, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2009 Dec;19(6):611-21.)			
Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con aripiprazol en adolescentes con esquizofrenia.	N= 302 pacientes. Adolescentes de entre 13 y 17 años, diagnosticados según los criterios DSM-IV. Valorando la eficacia con la escala PANSS.	ARI A: 10 mg/d. ARI B: 30 mg/d. Placebo	En adolescentes con esquizofrenia, el tratamiento agudo con aripiprazol, tanto 10 mg/d como 30 mg/d, es eficaz (con respecto a placebo) para el tratamiento de la sintomatología sin producir aumento significativo en los niveles de prolactina y con cambios mínimos en el peso. Los síntomas extrapiramidales y la somnolencia fueron mayores en los pacientes tratados con ARI.
(132) (Findling RL, et al. Am J Psychiatry. 2008 Nov; 165(11):1432-41.)			
Ensayo clínico doble ciego y comparativo entre APG y ASG en la eficacia y seguridad.	Niños y adolescentes entre 9 y 19 años, con trastornos psicóticos.	OLA: 2,5-20 mg/d. RIS: 0,5-6 mg/d. MOL: 10-140 mg/d, más 1 mg/d de benzatropina.	No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las tasas de respuesta (molindona: 50%; olanzapina: 34%; risperidona: 46%) o en la magnitud de reducción de síntomas. La olanzapina mostró el mayor riesgo de aumento de peso y un aumento significativo en el colesterol en ayunas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la insulina y los niveles de transaminasas hepáticas.
(123) (Ruhrmann S, et al. Current opinion in psychiatry. 2009;22(2):177-83.)			

APG: antipsicóticos de primera generación; ASG: antipsicóticos de segunda generación; CLZ: clozapina; OLA: olanzapina; RIS: risperidona; HAL: haloperidol; ARI: aripiprazol; QUE: quetiapina; MOL: molindona.

Tabla 9. Resumen de estudios en el uso de antipsicóticos en la población infantojuvenil con trastorno bipolar

Tipo de estudio/Objetivo	Pacientes	Dosis	Conclusiones
Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y comparativo sobre el efecto en el trastorno bipolar de la risperidona frente al ácido valproico.	N= 66 niños-adolescentes con trastorno maniaco, de entre 8 y 18 años. Edad media: 10,9±3,3 años. Duración: 6 semanas.	RIS: 0,5-2 mg/d. VAL: 60-120 mcg/ml	Los resultados muestran que en niños y adolescente con manía, la risperidona proporciona una respuesta más rápida en la reducción de los síntomas maniacos que el ácido valproico, incluso a dosis bajas (0,5-2 mg/d). Aunque los resultados muestran que ambos fármacos son seguros, la menor tasa de abandono de la risperidona y la menor tasa de eventos adversos pueden sugerir una mejor tolerancia.
(240) (Pavuluri MN, et al. Bipolar Disord. 2010 Sep;12(6):593-605.)			
Ensayo clínico multicéntrico, paralelo, doble ciego, aleatorizado, enmascarado y controlado frente a placebo para evaluar la eficacia y seguridad de olanzapina.	N= 161 (OLA: 107; PLA: 54). Adolescentes de 13 a 17 años, con trastorno bipolar. El 20% de los tratados con OLA y el 13% con PLA.	OLA: 2,5-20 mg/d. PLA.	En adolescentes con episodios maniacos o mixtos, la olanzapina a dosis de 2,5-20 mg/d es un fármaco más eficaz a corto plazo que el placebo. No obstante, los efectos secundarios metabólicos limitan su uso en esta población.
(241) (Tohen M, et al. Am J Psychiatry. 2007 Oct; 164(10):1547-56.)			
Ensayo clínico, paralelo, doble ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo para evaluar la eficacia y seguridad de risperidona en el tratamiento de episodios mixtos o maniacos en niños y adolescentes con trastorno bipolar.	N= 169. Niños y adolescentes de 10 a 17 años. Diagnosticados de trastorno bipolar (DSM-IV). Con episodios maniacos o mixtos.	RIS: 0,5-2,5 mg/d (n= 50). RIS: 3-6 mg/d (n= 61) durante 3 semanas. PLA: (n= 58).	En niños y adolescentes con episodios maniacos o mixtos, la risperidona a dosis de 0,5-2,5 mg/d y a dosis de 3-6 mg/d resulta más eficaz que el placebo en el tratamiento agudo (3 semanas), no existiendo diferencias en eficacia entre ambas dosis. No obstante, se recomienda empezar por la dosis menor ya que es mejor tolerada y causa menos abandonos.
(242) (Haas M, et al. Bipolar Disord. 2009 Nov; 11(7):687-700.)			
Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo para evaluar el tratamiento en edad pediátrica con aripiprazol en trastornos bipolares o episodios maniacos o mixtos.	N= 296 (10-17 años) Trastornos bipolares o episodios maniacos o mixtos (DSM-IV). Puntuación de la escala <i>Young Mania Rating Scale</i> (YMRS) > 20. 4,7% de los pacientes presentaban síntomas psicóticos.	ARI: 10 mg/d. ARI: 30 mg/d. PLA. Duración: 4 semanas.	El aripiprazol, a dosis de 10 y 30 mg/d durante 4 semanas, fue eficaz como tratamiento de los episodios maniacos o mixtos en niños y adolescentes (edad media: 13,4 años; rango: 10-17) con trastorno bipolar tipo I. El cambio en la YMRS, la variable principal, así como las tasas de remisión y respuesta fueron significativos para ambas dosis de aripiprazol frente a placebo. Se recomienda el uso de aripiprazol en el tratamiento agudo de los episodios de manía y mixtos en niños y adolescentes con trastorno bipolar-I, siendo recomendable empezar por la dosis menor dado el mejor perfil de efectos adversos.
(243) (Findling RL, et al. J Clin Psychiatry. 2009 Oct;70(10):1441-51.)			
Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y comparativo de quetiapina frente a ácido valproico para evaluar el tratamiento en edad pediátrica de los trastornos bipolares o episodios maniacos o mixtos.	N= 15 (12-18 años) Trastornos bipolares o episodios maniacos o mixtos. 44% de los pacientes tratados con QUE y 48% de los tratados con VAL.	QUE: 400-600 mg/d. VAL: 80-120 mcg/ml en suero. 28 días.	El estudio muestra niveles de eficacia comparables para el ácido valproico y la quetiapina en el tratamiento agudo de la manía y manía mixta en adolescentes. No obstante, la falta de ensayos positivos frente a placebo de ambos principios activos limita aún su uso en monoterapia en esta población.
(244) (DelBello MP, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 Mar; 45(3):305-13.)			
Ensayo clínico piloto y aleatorizado para evaluar el efecto de aripiprazol en niños y adolescentes con trastornos bipolares asociados a déficits de la atención e hiperactividad.	N= 710 (8-17 años) Trastornos bipolares asociados a TDAH. 44,4% de los pacientes tratados con aripiprazol y 32% de los tratados con placebo tenían síntomas psicóticos.	ARI: dosis media de 13,61±5,37 mg; rango=5-20 mg.	En niños y adolescentes con trastorno bipolar y TDAH, el tratamiento con aripiprazol es recomendable para el tratamiento de la manía aguda pero no puede recomendarse para el tratamiento del TDAH.
(245) (Tramontina S, et al. J Clin Psychiatry. 2009 Apr 21;70(5):756-64.)			

<p>Estudio TEAM (<i>The Treatment of Early Age Mania</i>) Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado de risperidona, litio y ácido valproico en el tratamiento inicial en edad pediátrica de trastornos bipolares o episodios maníacos o mixtos.</p>	<p>N= 279 (6-15 años) Trastornos bipolares o episodios maníacos o mixtos (DSM-IV).</p>	<p>LIT: 1,1 a 1,3 mEq/l. VAL: 111-125 mcg/ml. RIS: 4 a 6 mg. Duración: 8 semanas.</p>	<p>La risperidona se mostró más eficaz que el litio o el ácido valproico en el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos, aunque presentó efectos adversos metabólicos, potencialmente serios. Los resultados no varían en función de la edad, se muestran similares en el grupo de 6-12 y 13-15 años, tampoco en pacientes con/sin psicosis o en los que toman o no estimulantes. En niños y adolescentes con manía aguda, se recomienda la risperidona frente a litio o ácido valproico por ser un fármaco más eficaz a corto plazo. La risperidona fue eficaz a dosis bajas, aunque la tasa de efectos secundarios, incluso a estas dosis, fue superior a las de litio o ácido valproico.</p>
<p>(246) (Geller B, et al. Arch Gen Psychiatry. 2012 May;69(5):515-28.)</p>			
<p>En los resultados del estudio TEAM se observó una mayor eficacia de la risperidona en pacientes con trastornos bipolares o episodios maníacos, con comorbilidad de TDAH. Se evalúan los datos para identificar factores moderadores del efecto terapéutico y factores asociados a valor predictivo.</p>	<p>N= 279 (6-15 años) Trastornos bipolares o episodios maníacos o mixtos (DSM-IV).</p>	<p>LIT: 1,1 a 1,3 mEq/l. VAL: 111-125 mcg/ml. RIS: 4 a 6 mg. Duración: 8 semanas.</p>	<p>En la comparación de la risperidona frente a litio, la presencia de TDAH y no ser obeso eran moderadores de la respuesta a risperidona (mayor tasa de respuesta frente a litio en estos casos). Los pacientes que más mejoraron fueron los de más edad y los que tenían síntomas menos graves de TDAH.</p>
<p>(247) (Vitiello B, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012 Sep;51(9):867-78.)</p>			

ARI: aripiprazol; VAL: ácido valproico; LIT: litio; OLA: olanzapina; PLA: placebo; QUE: quetiapina; RIS: risperidona.

Tabla 10. Resumen de los principales estudios incluidos en las revisiones de Thomas T (127) y de McNamara RK (138)

Resumen de evidencias en relación a estabilizadores del estado de ánimo en el trastorno bipolar			
Objetivo	Pacientes	Dosis	Conclusiones
Estudio doble ciego y controlado frente a placebo para evaluar el efecto del litio en pacientes con trastorno bipolar.	N= 30 (LIT: 17; PLA: 13). Edad media: 10,7±1,2 años.	Media de litio en suero: 0,99/-0,16 mEq/l. Duración: 6 semanas.	Estudio de escasa muestra y como consecuencia muy limitado para establecer conclusiones.
(248) (Geller B, et al. J Affect Disord. 1998 Nov; 51(2):165-75.)			
Estudio abierto y aleatorizado para evaluar el efecto de litio, valproato o carbamazepina en el trastorno bipolar.	N= 42 (trastorno bipolar tipo I: 20; tipo II: 22). Niños y adolescentes (8-18).	Dosis terapéuticas habituales VAL 53%; LIT 38%; CAR 38%. Duración: 6 semanas.	Los resultados muestran los beneficios clínicamente significativos en los 3 grupos de tratamiento respecto al trastorno bipolar tipos I y II, además de los episodios mixtos o maníacos. Destaca en el perfil de seguridad de la carbamazepina, que es razonablemente bien tolerada sin efectos adversos graves.
(249) (Kowatch RA, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000; 39(6):713-2.)			
Estudio prospectivo y abierto para evaluar la seguridad y eficacia de la carbamazepina de liberación prolongada en monoterapia en el tratamiento del trastorno bipolar pediátrico.	N= 27 niños. Índice de evaluación: YMRS.	Dosis según práctica clínica habitual.	Concluye que, en ensayo clínico abierto, este tratamiento resultó beneficioso para el tratamiento de este trastorno en niños, aunque resalta que se necesitan ensayos controlados futuros. Aunque hay pruebas en apoyo de la carbamazepina en el tratamiento de adultos con manía, hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de este fármaco en los pacientes más jóvenes.
(250) (Joshi G, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2010 Feb;20(1):7-14.)			
Estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad del ácido valproico de liberación prolongada en el tratamiento del trastorno bipolar de niños y adolescentes.	N (fase doble ciego)= 150 (10-17 años). Trastorno bipolar. N (fase de extensión)= 66. Evaluación: YMRS.	Concentración sérica de valproato clínico de 80 a 125 mcg/ml. Duración: 6 meses.	El ácido valproico de liberación prolongada en 150 jóvenes con trastorno bipolar no demostró mejoría estadísticamente significativa en los síntomas maníacos agudos en comparación con el placebo.
(251) (Wagner KD, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009 May;48(5):519-32.)			
Ensayo clínico doble ciego y aleatorizado para determinar si el ácido valproico fue superior al placebo en el tratamiento de jóvenes con síntomas de trastorno del espectro bipolar y que tienen un progenitor con un diagnóstico de trastorno bipolar.	N= 56 (VAL: 29; PLA: 27). Edad media: 10,7 años. Jóvenes con síntomas del espectro bipolar y progenitor con un diagnóstico de trastorno bipolar.	Dosis protocolizada. Duración: 5 años.	Estos resultados sugieren que, aunque es bien tolerado, el ácido valproico no produce mejorías clínicamente significativas en el tratamiento de estos jóvenes.
(252) (Findling RL, et al. J Clin Psychiatry. 2007 May;68(5):781-8.)			
Ensayo doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de la monoterapia con topiramato para la manía aguda en niños y adolescentes con trastorno bipolar tipo I.	N= 56 (6-17 años). (TP: 29; PLA: 27) niños y adolescentes con trastorno bipolar tipo I.	Dosis protocolizada.	El topiramato fue bien tolerado. Sin embargo, los resultados no son concluyentes debido a la finalización prematura y a un tamaño limitado de la muestra. Son necesarios más ensayos controlados para determinar si el topiramato es eficaz en reducir los síntomas de la manía aguda en niños y adolescentes.
(253) (Delbello MP, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005 Jun;44(6):539-47.)			

<p>Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la oxcarbazepina en el tratamiento de los trastornos bipolares en niños y adolescentes.</p>	<p>N= 116 (7-18 años). Se analizaron: OXCAR: 55 y PLA: 55 Trastornos bipolares en niños y adolescentes.</p>	<p>OXCAR: 1.515 mg/día Niveles plasmáticos, media: 10,95. Duración: 7 semanas.</p>	<p>Oxcarbazepina no es significativamente superior al placebo en el tratamiento del trastorno bipolar en los jóvenes. Mientras que el perfil de eventos adversos en general fue similar al reportado para los pacientes con epilepsia, la incidencia de acontecimientos adversos psiquiátricos para los grupos tanto de la oxcarbazepina y de placebo fue mayor que la reportada para la población con epilepsia.</p>
<p>(254) (Wagner KD, et al. Am J Psychiatry. 2006 Jul; 163(7):1179-86.)</p>			
<p>Artículo de revisión en la farmacología del trastorno bipolar pediátrico.</p>			<p>Aunque se lograron avances significativos en el tratamiento de los jóvenes con trastorno bipolar, existe la necesidad de más investigación metodológicamente rigurosa para definir con mayor precisión las estrategias de tratamiento basadas en la evidencia. Además, se ha comunicado que la gabapentina puede causar desinhibición del comportamiento en los niños y jóvenes.</p>
<p>(255) (Smarty S, et al. Psychopharmacology (Berl). 2007 Mar; 191(1):39-54.)</p>			
<p>Estudio abierto para evaluar la efectividad y seguridad de la lamotrigina en el mantenimiento del control de los síntomas maníacos y depresivos en el trastorno bipolar pediátrico.</p>	<p>N= 46. Pacientes con síntomas maníacos y depresivos en el trastorno bipolar pediátrico. Evaluación de la respuesta: YMRS.</p>	<p>Dosis terapéutica durante un periodo de 8 semanas. Evaluación de la respuesta a las 14 semanas.</p>	<p>La monoterapia con lamotrigina parece ser eficaz en el mantenimiento de control de los síntomas maníacos y depresivos del trastorno bipolar pediátrico y muestra efectos adversos mínimos. Es necesario un ensayo doble ciego controlado para confirmar este hallazgo. Puede mantener el control de síntomas tras la estabilización del estado de ánimo.</p>
<p>(256) (Pavuluri MN, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2009 Feb;19(1):75-82.)</p>			

CAR: carbamazepina; LIT: litio; OXCAR: oxcarbazepina; PLA: placebo; TP: topiramato; VAL: ácido valproico.

Tabla 11. Resumen de los principales estudios sobre el uso de antidepresivos en niños y adolescentes

Resumen de evidencias en relación a antidepresivos en el trastorno bipolar			
Objetivo	Pacientes	Dosis	Conclusiones
Estudio fármaco-epidemiológico para evaluar el riesgo de progresión a manía por antidepresivos, en función de la edad. Individuos atendidos por salud mental en una base de datos poblacional de aseguradora privada con más de 7 millones de inscritos.	N= 87.920, niños, adolescentes y adultos jóvenes con un trastorno de ansiedad o del estado de ánimo no bipolar con conversión maniaca definida como un nuevo diagnóstico.	Entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2001. Análisis por clases de antidepresivos y estratificados por edad.	La edad del paciente es un modificador del efecto sobre el riesgo de conversión maniaco-antidepresivo asociado. El tratamiento con antidepresivos se asocia con tasas de riesgo de conversión más altas entre los niños de 10 a 14 años.
(257) (Martin A, et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158:773–80.)			
Artículo farmacoepidemiológico para evaluar la relación entre el tratamiento precoz con antidepresivos y el diagnóstico de trastorno bipolar en niños y adolescentes jóvenes.	Base de datos hospitalaria de una población con una edad media de 10,7±3,05 años.	Dosis terapéutica.	A pesar de las imperfecciones metodológicas, los resultados indican que los niños expuestos a los antidepresivos parecen ser diagnosticados con trastorno bipolar antes que los que nunca se expusieron a estos medicamentos. Aunque lejos de ser concluyentes, estos datos son consistentes con la hipótesis de que el tratamiento con antidepresivos se asocia con la aparición de un episodio maniaco antes de lo que podría ocurrir de forma espontánea.
(258) (Cicero D, et al. Psychiatry. 2003 Winter; 66(4):317-22.)			
Estudio retrospectivo para la evaluación de pacientes de alto riesgo de conversión a partir de unos criterios de cribado (<i>screening</i>).	Base de datos de un programa de salud mental para jóvenes de edades entre 15 y 24 años.	Dosis terapéuticas. Seguimiento medio a partir de datos registrados de 265,5 días.	El análisis de los datos apoya la hipótesis de que las personas que desarrollan un primer episodio de manía pueden ser identificadas durante la fase prodrómica, aunque se necesitan más estudios para validar estos criterios. En este estudio se encontró una relación entre los adolescentes/jóvenes en transición a la manía y el antecedente de que fueron tratados previamente con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
(259) (Bechdolf A, et al. J Affect Disord 2010; 127:316–20.)			
Estudio para evaluar la relación de tipologías genéticas relacionadas con el gen transportador de la serotonina y el perfil de riesgo de pacientes a conversión de manía inducida por antidepresivos.	N= 52. Trastorno bipolar, n= 30. Síntomas maniacos por debajo del umbral, n= 22.	Se entrevistó a los padres antes y después del tratamiento antidepresivo. Se genotipó a 47 de ellos.	Los jóvenes con alto riesgo de padecer trastorno bipolar pueden ser particularmente vulnerables a la inducción maniaca secundaria a ISRS; por lo tanto, deben ser monitorizados si se les prescribe un ISRS. Este estudio preliminar no encontró que el polimorfismo del 5-HTT influenciara significativamente la vulnerabilidad a la inducción maniaca por antidepresivos.
(260) (Baumer FM, et al. Biol Psychiatry 2006; 60:1005–12.)			
Estudio piloto en pacientes hijos de un padre bipolar con depresión mayor y alto riesgo de bipolaridad.	N= 9 (7-16 años).	A: paroxetina. B: paroxetina + ácido valproico.	En el tratamiento a largo plazo de la sintomatología depresiva en estos pacientes, ninguno de los tratamientos parece ser particularmente eficaz. En un pequeño ensayo de tratamiento abierto prospectivo (n= 59), más del 50% de los jóvenes de alto riesgo de trastorno bipolar experimentó nuevos síntomas maniacos o tendencias suicidas tras el tratamiento con paroxetina o paroxetina más ácido valproico.
(261) (Findling RL, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008;18:615–21.)			

Tabla 12. Resumen de los estudios que evalúan la asociación de los antipsicóticos a efectos cardiometabólicos

Resumen de evidencias en relación a la comorbilidad cardiometabólica asociada al tratamiento antipsicótico			
Objetivo	Pacientes	Dosis	Conclusiones
Revisión comparativa de los datos de seguridad disponibles para el uso de medicamentos antipsicóticos en poblaciones pediátricas.	Estudios en niños y adolescentes Limitaciones: La mayoría de los estudios revisados tenían un pequeño tamaño de la muestra, una duración relativamente corta y una población mixta de diagnóstico.	Dosis estándar terapéutica OLA, RIS, QUE ZIP, ARI.	La olanzapina y la risperidona causan aumento de peso significativo y complicaciones metabólicas relacionadas en los pacientes tratados con los medicamentos. La quetiapina y ziprasidona muestran un mejor perfil de tolerabilidad que la risperidona y la olanzapina en términos de aumento de peso, metabolismo de la glucosa, aumento de los niveles de prolactina y EPS, mientras que el aripiprazol parece ser el más peso-neutro. La selección de los antipsicóticos en niños y adolescentes debe incluir una evaluación de sus beneficios terapéuticos individuales, los perfiles de seguridad y el estado de aprobación para su uso en la población pediátrica.
(191) (Ben Amor L. J Affect Disord. 2012;138 Suppl:S22-30.)			
El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática y una evaluación crítica de la literatura sobre efectos secundarios endocrinos cardiometabólicos del ASG en los niños y adolescentes.	31 estudios aleatorizados y controlados que incluyen 3.595 pacientes pediátricos.	Dosis estándar terapéutica Antipsicóticos de segunda generación: ZIP, ARI, QUE RIS, OLA.	Se confirmó que los ASG están asociados con la inducción de efectos secundarios endocrinos cardiometabólicos relevantes en niños y adolescentes, como hiperprolactinemia, aumento de peso y trastornos metabólicos asociados. El metanálisis en relación al peso, incluyó 24 ensayos con 3.048 pacientes pediátricos con distintas edades y diagnósticos, mostrando que la ziprasidona se asocia con menor aumento de peso, seguido de aripiprazol; fueron intermedias la quetiapina y la risperidona, y la olanzapina se asoció con mayor aumento de peso. El aumento de peso fue más acusado en los pacientes con trastorno autista, más jóvenes y probablemente menos expuestos a antipsicóticos previamente.
(192) (De Hert M, et al. Eur Psychiatry. 2011; 26(3): 144–158.)			
Revisión de estudios aleatorizados de cohortes y farmacoepidemiológicos de aumento de peso relacionado con antipsicóticos y efectos adversos metabólicos, y de las intervenciones para la reducción en jóvenes.	Publicaciones con población en edad pediátrica y tratamiento de antipsicóticos.	Dosis estándar terapéutica OLA, CLZ, QUE, ARI, ZIP, RIS.	Se necesita más investigación para desarrollar estrategias para minimizar el aumento de peso relacionado con antipsicóticos y efectos metabólicos en la juventud y para descubrir tratamientos con potencial de riesgo inferior.
(195) (Maayan L, et al. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2011 Dec;21(6):517-35.)			
Estudio de revisión para evaluar la asociación de medicamentos ASG con los cambios en la masa corporal y los parámetros metabólicos en pacientes sin exposición medicación antipsicótica anterior.		Dosis estándar terapéutica OLA, QUE, RIS, ARI.	El uso de medicamentos ASG se asoció por primera vez con un aumento de peso significativo con cada medicamento. Los cambios metabólicos varían entre los 4 medicamentos antipsicóticos, no siendo significativos con aripiprazol o en el grupo de comparación sin tratamiento.
(190) (Correll CU, et al. JAMA. 2009 Oct 28;302(16):1765-73.)			
Estudio que se planteó como objetivo investigar la asociación entre el tratamiento temprano con medicamentos psicotrópicos y el desarrollo de comorbilidades médicas en pacientes pediátricos que desarrollan el trastorno bipolar.	N= 1841 expuestos a psicoestimulantes, antidepressivos y antipsicóticos Pacientes del programa de Medicaid de Carolina del Sur (1996-2005).	Dosis terapéutica estándar.	Los eventos cardiometabólicos de la infancia parecen asociarse sistemáticamente con clases específicas de medicamentos psicotrópicos. El desarrollo de alteraciones cardiometabólicas fue más evidente antes de la adolescencia temprana en pacientes que posteriormente fueron diagnosticados y tratados por trastorno bipolar.
(193) (Jerrell JM, et al. Hum Psychopharmacol. 2011 Oct; 26(7):451-9.)			

<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo para evaluar la eficacia de la olanzapina y la tolerabilidad en adolescentes con esquizofrenia.</p>	<p>N= 107 (OLA: 72; PL: 35). Adolescentes (media de 16,3 años). Diagnóstico DSM-IV.</p>	<p>Dosis: 2,5 a 20,0 mg/d. Duración: 6 semanas.</p>	<p>Los adolescentes con esquizofrenia tratados con olanzapina experimentan una mejoría significativa de sus síntomas. Se observaron incrementos significativos en el peso, triglicéridos, ácido úrico y en la mayoría de las pruebas de función hepática, así como en la prolactina durante el tratamiento con OLA.</p>
<p>(194) (Kryzhanovskaya L, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009 Jan;48(1):60-70.)</p>			
<p>Revisar la evidencia disponible de eficacia y seguridad sobre los ASG en niños y adolescentes con psicosis y trastorno bipolar. Incluyendo los estudios prospectivos, así como los ensayos clínicos comparativos. La revisión se centró en peso corporal, índice de masa corporal y los parámetros cardiometabólicos, niveles de prolactina, y efectos secundarios neuromotores.</p>	<p>N= 2.719 34 estudios. Entre 3 semanas y 12 meses. Nueve estudios (n= 788) se llevaron a cabo en pacientes con esquizofrenia, 6 (n= 719) en pacientes con trastorno bipolar y 19 (n= 1.212) en una población mixta.</p>	<p>Dosis terapéutica estándar.</p>	<p>Los ASG no se comportan como un grupo homogéneo en los niños y adolescentes con trastornos psicóticos y del estado de ánimo. A excepción de la clozapina, la heterogeneidad dentro del grupo ASG se debe principalmente a las diferencias en las tasas y la gravedad de los eventos adversos, especialmente en relación con el aumento de peso y el riesgo de trastornos cardiometabólicos.</p>
<p>(116) (Fraguas D, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Aug; 21(8):621-45.)</p>			

ASG: antipsicóticos de segunda generación; CLZ: clozapina; OLA: olanzapina; RIS: risperidona; ARI: aripiprazol; QUE: quetiapina; ZIP: ziprasidona; EPS: síntomas extrapiramidales.

cibersam
Centro de Investigación Biomédica en Red
de Salud Mental

