



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**  
*Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación*

# **Efectividad de la intervención familiar para prevenir la recaída en psicosis de inicio reciente: revisión sistemática y meta-análisis**

**Alumno: Miguel Camacho Gómez**

Tutor: Prof. D. Pere Castellvi Obiols

Prof. D. Gustavo Reyes del Paso

Dpto: Psicología

**Mayo, 2018**

## ÍNDICE

<b>1-</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>2-</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>3-</b>	<b>MÉTODOS. ....</b>	<b>8</b>
	3.1 <i>Criterios de elegibilidad.....</i>	8
	3.2 <i>Estrategia de búsqueda. ....</i>	9
	3.3 <i>Proceso de selección de estudios. ....</i>	9
	3.4 <i>Lista de datos.....</i>	10
	3.5 <i>Riesgo de sesgo en los estudios individuales. ....</i>	10
	3.6 <i>Medidas de resumen. ....</i>	11
<b>4-</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
	4.1 <i>Selección de estudios. ....</i>	11
	4.2 <i>Características de los estudios incluidos. ....</i>	12
	4.3 <i>Resultados del meta-análisis. ....</i>	13
	4.4 <i>Riesgo de sesgo de los estudios individuales. ....</i>	15
<b>5-</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>16</b>
	5.1 <i>Resumen de la evidencia. ....</i>	16
	5.2 <i>Limitaciones. ....</i>	18
	5.3 <i>Conclusiones. ....</i>	18
<b>6-</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....</b>	<b>20</b>
<b>7-</b>	<b>TABLAS.....</b>	<b>27</b>
<b>8-</b>	<b>FIGURAS.....</b>	<b>30</b>
<b>9-</b>	<b>ANEXOS. ....</b>	<b>33</b>
	9.1 <i>Referencias adicionales.....</i>	35

## **1- RESUMEN.**

### **Antecedentes.**

Aunque la intervención familiar ha demostrado su eficacia en la prevención de recaídas en esquizofrenia, sus efectos durante el periodo crítico de la enfermedad son desconocidos.

### **Objetivos.**

Evaluar la efectividad de la intervención familiar para prevenir la recaída en pacientes con psicosis de inicio reciente.

### **Métodos.**

Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) con evaluación del riesgo de sesgo.

### **Resultados.**

Los resultados agrupados, fueron estadísticamente significativos a favor de la intervención familiar (RR=0.54; 95% CI= [0.41,0.71]), sin evidencia de heterogeneidad estadística (Chi<sup>2</sup>p=0.19; I<sup>2</sup>=31%), siendo efectiva a corto y medio plazo. Además, la terapia familiar fue más efectiva que el tratamiento usual (RR=0.57) y que otras intervenciones activas (RR=0.47).

### **Conclusiones.**

La intervención familiar ofrece beneficios clínicos importantes a corto y medio plazo en la reducción de recaídas en la psicosis de inicio reciente. Se necesita más investigación para determinar sus efectos a largo plazo. Otras investigaciones deberían evaluar si la terapia familiar enfocada específicamente en la prevención de recaídas, mejora los resultados actuales.

**Palabras clave:** intervención familiar, psicosis de inicio reciente, período crítico, esquizofrenia.

## **ABSTRACT.**

### **Background.**

Although family intervention has proven effective in reducing relapse in schizophrenia, its effects on the critical period of the disease are unknown.

### **Aims.**

To determine, the effectiveness of family intervention in preventing relapse in patients with recent onset psychosis.

### **Method.**

A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) with assessing risk of bias.

### **Results.**

The pooled results were statistically significant in favor of family intervention (RR=0.54, 95% CI= [0.41, 0.71]) with respect to the different comparison groups, without evidence of statistical heterogeneity ( $\text{Chi}^2 p=0.19$ ;  $I^2 = 31\%$ ). In addition, family therapy was more effective in relapse prevention than treatment as usual (RR=0.57), and other active interventions (RR= 0.47).

### **Conclusions.**

Family intervention offers important clinical benefits in the short and medium term to reduce relapse rates in patients with recent onset psychosis. Long-term benefits need more research. Other researches should determine if family therapy specifically focused on relapse prevention improves current outcomes.

**Keywords:** family intervention, recent-onset psychosis, critical period, schizophrenia.

## 2- INTRODUCCIÓN.

La esquizofrenia es un trastorno mental grave, crónico, recurrente e incapacitante que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y que afecta gravemente a la forma en que una persona piensa, siente y se comporta, siendo las alucinaciones auditivas y los delirios, las experiencias más comunes (OMS, 2016). Este trastorno conlleva un alto impacto personal, familiar y social, cuya principal consecuencia es el deterioro significativo en el funcionamiento del individuo que la padece (p. ej. laboral, académico, autocuidado, funcionamiento social...) y el deterioro de diversas funciones a nivel neurológico (Montaño, Nieto y Mayorga, 2013), que con frecuencia causan discapacidad prolongada en todos los ámbitos (Mueser y Cook, 2014).

En la actualidad, la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en el mundo (alrededor del 1% de la población mundial) independientemente de la cultura, la clase social y la raza (OMS, 2016), siendo más frecuente su comienzo en la adolescencia tardía o inicio de la edad adulta (el rango de edad típico abarca entre la adolescencia tardía y los 30 años), aunque puede darse antes de la adolescencia (esquizofrenia infantil) pero de forma menos frecuente (Cernovsky, Landmark y O'Reilly, 2002). Estas cifras revelan el enorme impacto económico que la esquizofrenia provoca en la sociedad a través de la concesión de ayudas y subvenciones económicas por discapacidad y el costo indirecto que supone la improductividad del individuo la mayor parte de su vida (Whiteford et al., 2013). Godoy y Muela (2012) estiman que en España el coste medio por persona de la esquizofrenia es de 7000 euros por año, pudiendo aumentar si los pacientes sufren recaídas (Ascher-Svanum et al., 2010).

El tratamiento de la esquizofrenia se basa principalmente en la prescripción de fármacos, siendo los antipsicóticos atípicos y las formulaciones de liberación prolongada los más efectivos para tratar los síntomas psicóticos (Pérez et al., 2010). Sin embargo, a pesar de que los fármacos antipsicóticos han demostrado su eficacia sobre la sintomatología positiva (Stalh, 1999), plantean importantes problemas ya que no parecen ser eficaces ante los síntomas negativos primarios, los déficits cognitivos y el funcionamiento social (Rector y Beck, 2002); además, la medicación conlleva la aparición de efectos secundarios que en ocasiones, pueden llegar a ser graves, como el síndrome metabólico que puede aumentar significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte prematura (Cortés, 2011) y, que a menudo, ocasionan baja adherencia al tratamiento aumentando el riesgo de recaída (Álvarez-Jiménez et al., 2012; Ratakonda, Miller, Gorman y Sharif, 1997) y, por último, los fármacos no facilitan el desarrollo de las habilidades necesarias que permiten al individuo la reinserción exitosa en la comunidad (Lieberman, 1994).

En esencia, los protocolos de tratamiento de la esquizofrenia subrayan la necesidad de combinar la terapia farmacológica con la intervención psicológica y psicosocial debido a las carencias del tratamiento antipsicótico (Perona, Cuevas, Vallina y Lemos, 2003). Las técnicas de tratamiento e intervención psicológica actuales para pacientes con esquizofrenia se fundamentan a partir del modelo diátesis-estrés (Zubin y Spring, 1977) que propone que para que aparezca la enfermedad es necesaria la acción de un factor estresante sobre un organismo con cierta vulnerabilidad (p. ej. genética,

bioquímica, cognitiva...). Desde este modelo, la esquizofrenia se encuentra influenciada por multitud de factores, y es la interacción de todos esos factores lo que resulta en un nivel de vulnerabilidad para padecer episodios activos de esquizofrenia en un momento dado (anexo 1).

De entre todos los tratamientos psicosociales que se han desarrollado al amparo de este modelo, los que cuentan con mayor apoyo empírico son: la terapia cognitivo-conductual (TCC), la intervención familiar (IF), el entrenamiento en habilidades sociales, el entrenamiento en solución de problemas, la remediación cognitiva y auto-manejo de la enfermedad, la terapia de apoyo y el manejo psicológico del trauma y el tratamiento integrado para pacientes de diagnóstico dual, especialmente por patología asociada al consumo de drogas (Mueser y Bond, 2000); siendo las dos primeras, las más recomendadas para el tratamiento de la esquizofrenia según la guía del Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE, 2014). Las terapias de intervención psicológica han resultado ser un complemento esencial del tratamiento farmacológico debido a su eficacia para reducir la gravedad, intensidad y frecuencia de los síntomas psicóticos positivos y negativos (Larson, Walker y Compton, 2010), para mejorar las estrategias de afrontamiento y el ajuste psicosocial, emocional y conductual del paciente (Perona et al., 2003), y para disminuir el nivel de sobrecarga familiar asociado al cuidado del enfermo, mejorando la calidad de vida tanto de la familia como del paciente (Leal, Sales, Ibáñez, Giner y Leal, 2008). Sin embargo, a pesar de los beneficios que ofrece la terapia farmacológica, psicológica y psicosocial para controlar la sintomatología psicótica, no existe ninguna cura de la esquizofrenia en la actualidad, por lo que la enfermedad se define por un curso crónico caracterizado por periodos alternos de remisión y recaída (Godoy, Muela y Godoy-Izquierdo, 2012).

El curso crónico de la esquizofrenia pone en relieve la necesidad de llevar a cabo intervenciones en los primeros estadios de la enfermedad, con el propósito de reducir el número de recaídas que experimentan los pacientes y mejorar la evolución del trastorno a largo plazo (Alvarez-Segura, Llorente, y Arango, 2009). En este contexto, las intervenciones preventivas llevadas a cabo durante la fase prodrómica y en los periodos posteriores al primer episodio se han convertido en una de las líneas principales de investigación y de aplicación clínica para el abordaje de la esquizofrenia (Palma-Sevillano, 2007). El primer episodio de psicosis (PEP) ocurre con frecuencia durante la adolescencia y la adultez temprana, y se asocia con altos niveles de trauma, trastornos afectivos y suicidio (Mueser y Cook, 2014). Los 5 primeros años tras el PEP, se consideran un “periodo crítico” que implica el mayor deterioro clínico y psicosocial (Birchwood, Todd y Jackson, 1998; Liberman et al., 2001), además determina el devenir posterior de la enfermedad ya que muchos de los deterioros producidos durante este periodo resultan irreversibles en etapas posteriores (Birchwood et al., 1998). La existencia de un periodo crítico en el comienzo de la enfermedad psicótica, que condiciona el pronóstico a largo plazo, respalda la intervención optimizada en esta fase (Arango et al., 2017; Birchwood et al., 1998).

Este periodo inicial de la psicosis, se caracteriza por la experimentación de múltiples recaídas (Robinson, Woerner y Alvir, 1999; Wiersma, Nienhuis, Slooff y Giel, 1998), ya que el 85% de los pacientes recae en los primeros años tras el episodio inicial, a pesar de haber respondido favorablemente al tratamiento farmacológico y haber alcanzado la remisión clínica (Robinson et al., 1999; Sanger et al., 1999). Las

recaídas en fase temprana tienen un enorme impacto en el devenir posterior de la enfermedad (Wiersma et al., 1998), ya que aumentan el riesgo de cronicidad (Stephenson, 2000), comprometen seriamente el desarrollo psicosocial del paciente a largo plazo (Penn, Waldheter, Perkins, Mueser y Liberman, 2005), y repercuten en su estado emocional ya que es habitual que experimenten elevados niveles de ansiedad ante la naturaleza atemorizante de los síntomas psicóticos (p.ej. oír voces, delirios...), o bien, ante los tratamientos coercitivos que recibieron cuando experimentaron la crisis psicótica (p.ej. hospitalización involuntaria, restricción) que a su vez, se asocian a mayor riesgo de suicidio (Mueser, Lu, Rosenberg y Wolfe, 2010; Wiersma et al., 1998); además, tienen un enorme impacto en el ámbito familiar ya que aumenta la carga de los cuidadores (Addington, Coldham, Jones, Ko y Addington, 2003), y económico, ya que aumenta el costo del tratamiento con cada nueva crisis (Amond, Knapp, Francois, Toumi y Brugha, 2014). Por lo tanto, las intervenciones llevadas a cabo en los primeros años tras el PEP son de gran utilidad clínica ya que contribuyen a prevenir la recaída y a reducir la discapacidad que a largo plazo se asocia con la esquizofrenia (Mueser y Cook, 2014).

En este sentido, es necesario tener en cuenta que el papel de las familias en el tratamiento de pacientes con psicosis temprana es cada vez más importante. La aparición de la enfermedad a menudo ocurre en el momento en que el afectado todavía vive en casa con los padres (Jansen, Gleeson y Cotton, 2015), por lo que la forma en la que estos responden ante la condición del mismo determina considerablemente el curso de la enfermedad (Muela y Godoy, 1997). Algunas actitudes y comportamientos por parte de los miembros de la familia, como el criticismo, la hostilidad, el entrometimiento, la sobre implicación y la intolerancia hacia los síntomas (emoción expresada) y el estrés provocado por la situación de cuidado (Tennakoon et al., 2000), predice significativamente la recaída en individuos con primer episodio psicosis (King y Dixon, 1999). Además, los cuidadores de una persona que se encuentra en las fases psicóticas iniciales, presentan mayores niveles de ansiedad, depresión, ira, sufrimiento y carga que los cuidadores de individuos con un curso prolongado de esquizofrenia (Martens y Addington, 2001).

En consecuencia, la intervención familiar adquiere una gran importancia debido a la necesidad de tratar a pacientes y familiares (Navarro, 2013). Aunque este tipo de intervenciones pueden diferir en las técnicas empleadas, comparten un modelo terapéutico subyacente (básicamente el cognitivo-conductual; Haddock y Spaulding, 2013) y por lo general, se centran en mejorar el ambiente interpersonal del individuo, en aumentar el conocimientos sobre la enfermedad, en el aprendizaje de estrategias y recursos para afrontar el estrés y en el aprendizaje de habilidades para detectar los primeros signos y señales de recaída con el fin de intervenir tempranamente (Muela y Godoy, 2001).

Investigaciones previas han demostrado la efectividad de la intervención familiar en la prevención de recaídas, en la mejora del funcionamiento interpersonal, en la reducción del aislamiento, en la disminución de la frecuencia de exacerbación de síntomas psicóticos y en los niveles de emoción expresada en pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la esquizofrenia (Pharoah, Mari, Rathbone y Wong, 2010; Pitschel-Walz, Leutch, Bauml, Kissling y Engel, 2001). Sin embargo, la eficacia de la intervención familiar para prevenir la ocurrencia de nuevos episodios de

crisis en pacientes con psicosis de inicio reciente, es en gran medida desconocida e inconsistente (Askey, Gamble y Gray, 2007). Las investigaciones que han evaluado la eficacia de la intervención familiar específicamente en el contexto de la psicosis temprana son muy escasas, y aportan un reducido número de ensayos que impiden la extracción de conclusiones sólidas (Askey et al., 2007; Bird et al., 2010). Dada la relevancia clínica y social que implica la prevención de recaídas durante el periodo crítico de la psicosis, es necesaria una revisión rigurosa y actualizada de la evidencia disponible.

Por ello, el objetivo de la presente revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA), fue evaluar la efectividad de la intervención familiar para prevenir la recaída en pacientes con psicosis de inicio reciente, proporcionando comparaciones con el tratamiento habitual u otros grupos de intervención activa.

### 3- MÉTODOS.

La presente revisión se realizó de acuerdo con la guía PRISMA (en inglés, Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas y meta análisis (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman y Prisma Group, 2009).

#### 3.1 Criterios de elegibilidad.

Los criterios para incluir los estudios dentro de esta revisión fueron los siguientes:

- **Tipos de estudios:** Solo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que estudiaran la aplicación de la intervención familiar en pacientes con psicosis temprana. Se excluyeron estudios donde la intervención familiar se ofreció como parte de un tratamiento integrado en los que la metodología del estudio no identificó, definió e informó acerca de los resultados relacionados con un componente de intervención familiar. El grupo de comparación podía incluir tratamiento usual, (TAU), intervenciones no específicas sin efectividad probada (p.ej. tratamiento de apoyo, grupos de tiempo de ocio) e intervenciones activas (p.ej. TCC, psicoeducación). Por último, fueron excluidos estudios con un periodo de seguimiento menor de 6 meses, ya que no se consideran adecuados para una evaluación de la prevención de recaídas (Leucht et al., 2003).
- **Tipos de participante:** Se requirió que los estudios evaluaran poblaciones de pacientes con psicosis temprana. La psicosis temprana fue definida como un diagnóstico clínico de psicosis dentro de los 5 primeros años del PEP (incluyendo el primer episodio de psicosis o PEP). Los estudios dirigidos a poblaciones pre-psicóticas como pacientes en alto riesgo, o pacientes en fase prodrómica fueron excluidos. Además, se excluyen los estudios dirigidos a psicosis crónicas o fármaco resistente que superen la duración de 5 años desde el primer episodio de psicosis.



- **Tipo de intervención:** Se incluyeron estudios en los que el elemento central del tratamiento la intervención familiar. La intervención familiar en la psicosis y esquizofrenia fue definida de acuerdo a la definición propuesta por el Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE, 2014) como “intervenciones psicológicas discretas, en las que las sesiones familiares tienen una función específica de apoyo, educación o tratamiento y contiene al menos uno de los siguientes componentes: (1) resolución de problemas o gestión de crisis y (2) intervención con el paciente” p. 256.
- **Medidas de resultado primarias:** Solo se incluyeron estudios que reportasen información sobre las tasas recaída. La recaída fue definida como: admisión al hospital, re-hospitalización y exacerbación de síntomas.

### 3.2 Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, PsycINFO y en la plataforma multidisciplinaria ProQuest, para identificar estudios que evaluaran la eficacia de la intervención familiar en pacientes con psicosis de inicio reciente. Debido a la alta heterogeneidad en los resultados ofrecidos por ProQuest, ya que incorpora diferentes áreas y materias temáticas, se limitó el número de bases de datos utilizadas por esta plataforma (solo se seleccionaron Medline, PsycArticles y Psychology Database), con el fin de tener una experiencia de búsqueda más específica acorde con el objetivo de la revisión, y evitar la alta inclusividad provocada por la utilización de diferentes materias y áreas temáticas. No se aplicaron restricciones con respecto al idioma, fecha o estado de publicación. La última fecha en que se realizó una búsqueda en la base de datos fue el 21 de abril de 2018. En primer lugar, se llevó a cabo un ejercicio de evaluación previo a la búsqueda principal, con el propósito de medir la cantidad, el tipo y la extensión de la literatura disponible e identificar las revisiones anteriores. En el ejercicio de evaluación se utilizaron las palabras clave: (“intervención familiar” AND “esquizofrenia” OR “psicosis”) AND “inicio reciente”); se determinaron los términos de búsqueda; se definió el foco de la revisión y se verificó la escasez de investigaciones en este ámbito.

Los siguientes términos de búsqueda (términos independientes, palabras clave y términos MeSH), fueron generados de manera independiente y posteriormente, combinados mediante el operador booleano “AND” como estrategia de búsqueda principal: (“recent-onset” or “early-onset” or “first-episode” or “early onset” or “initial phase of” or “early”) and “psychosis” or “schizophrenia”) and (“family intervention” or “family therapy”) and (“randomized controlled trial” or “randomised controlled trial” or “randomised-control trial” or rct). La estrategia de búsqueda secundaria implicó buscar en la lista de referencias de estudios y revisiones potencialmente relevantes.

### 3.3 Proceso de selección de estudios.

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo de la siguiente manera:

En la fase de selección, una vez que se combinaron los resultados de las bases de datos, se eliminaron todos los registros duplicados, se examinaron los títulos y resúmenes, fueron excluidos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos. Posteriormente, se accedió al texto completo de los

registros restantes. Con el fin de maximizar la identificación de artículos relevantes, el autor examinó todos los ECA que evaluaban un tratamiento psicológico con un componente de intervención familiar claramente definido en pacientes con psicosis de inicio reciente. Esto se debió a que las medidas de recaída, admisiones hospitalarias o exacerbación de síntomas suelen ser un resultado secundario y, a menudo, no se mencionan en el título o en el resumen del estudio. El autor y el tutor discutieron sobre ensayos en los que su inclusión era incierta, y se tomó una decisión para estos después de alcanzar el consenso. Los documentos que cumplieron los criterios de inclusión se tabularon e incluyeron en la síntesis cualitativa. Por último, se incluyeron en el meta análisis aquellos estudios que proporcionaron datos cualitativos (si/no) sobre las tasas de recaída.

### **3.4 Lista de datos.**

Se extrajo información de cada estudio incluido sobre:

1. Número de la muestra utilizada en el estudio.
2. Características principales de la población de pacientes (p.ej. edad, tipo de psicosis de inicio reciente, método de diagnóstico...).
3. Tipo de terapia utilizada en la intervención familiar (incluida la duración de la intervención) versus el tipo de grupo de control o comparación.
4. Tipo de medidas de resultados comparados entre los grupos.
5. Resultados sobre la recaída, admisión hospitalaria o re-hospitalización.
6. Aspectos relacionados con la calidad metodológica del ECA (p.ej. si la asignación de sujetos a los grupos de tratamiento fue aleatoria, si se usó un método de ocultamiento, pérdida de participantes en el periodo de seguimiento...).
7. Duración del periodo de seguimiento.

### **3.5 Riesgo de sesgo en los estudios individuales.**

Cada estudio individual fue evaluado en términos de calidad por el autor de la revisión, de acuerdo con los criterios establecidos por la herramienta de riesgo de sesgo para ECA de Cochrane Collaborations (Higgins et al., 2011). Los siguientes dominios fueron evaluados mediante una calificación de riesgo de sesgo “alto”, “bajo” o “poco claro”: (i) generación de secuencia aleatoria; (ii) ocultamiento de la asignación; (iii) cegamiento de participantes; (iv) cegamiento de los resultados; (v) informes de datos de resultados incompletos; (vi) informe selectivo de resultados y (vii) otras fuentes de sesgo. Debido a la naturaleza psicosocial de las intervenciones utilizadas en los estudios incluidos, se prevé un alto riesgo de sesgo de realización, ya que resulta imposible enmascarar verdaderamente de los participantes e investigadores que realizaron la intervención. En consecuencia, el cegamiento de participantes y del personal implicado en la investigación se evaluó para cada estudio, pero no se utilizó para determinar el riesgo general de sesgo. Los desacuerdos sobre la evaluación de la calidad y la extracción de datos entre el autor y el tutor se resolvieron por consenso después de su discusión.

### **3.6 Medidas de resumen.**

La realización del meta-análisis se llevó a cabo utilizando el software Review Manager (Revman V.5.3) proporcionado por la Colaboración Cochrane (2014). Se calculó la razón de riesgo (RR) para la variable dicotómica “tasa de recaída” mediante un análisis de efectos fijos con un intervalo de confianza del 95%. La heterogeneidad de los resultados de los estudios incluidos se evaluó mediante la inspección visual de los gráficos del árbol (forest plot), mediante la prueba de heterogeneidad  $\text{Chi}^2$ , que evalúa si las diferencias observadas en los resultados son compatibles con el azar y, la medida de inconsistencia  $I^2$  que describe el porcentaje de la variabilidad total en las estimaciones del estudio que se debe a la heterogeneidad, siendo el valor de 0% “homogeneidad excelente”, 25% “heterogeneidad baja”, 50% “heterogeneidad moderada” y 75%, “heterogeneidad alta” (Higgins y Thompson, 2002).

Debido a la variedad de las comparaciones y los grupos control en los diversos estudios incluidos, se realizó un análisis por subgrupos (estratificado) de las dos comparaciones principales: (1) intervención familiar vs TAU y, (2) intervención familiar vs otras intervenciones activas. El objetivo fue comprobar si la naturaleza del grupo comparación influye sobre la razón de riesgo y si puede ser un factor que explique parte de la heterogeneidad en los resultados de los estudios.

Por último, la posibilidad de sesgo de publicación se evaluó mediante el gráfico del embudo (o funnel plot) que refleja la dispersión del efecto (o eficacia del tratamiento) frente a una medida del tamaño del ensayo. En el caso de que exista una fuente de heterogeneidad moderada-alta (50-75%), se llevarían a cabo análisis de sensibilidad con el fin de comprobar si las diferencias en la heterogeneidad se deben a la influencia de determinados factores de los estudios, para examinar la robustez o estabilidad final del valor de la razón de riesgo (RR) y para determinar la elección del modelo de efectos fijos o el análisis de efectos aleatorios. Para ello, el análisis de sensibilidad se realizó excluyendo estudios que: (1) tuvieron baja calidad metodológica, (2) quedaron fuera del embudo invertido del funnel plot y, (3) estudios en los que el componente de intervención familiar formase parte de un tratamiento integrado.

## **4- RESULTADOS.**

### **4.1 Selección de estudios.**

La búsqueda en las bases de datos identificó 2075 publicaciones, de las cuales 468 duplicados fueron excluidos. Se identificaron 2 registros adicionales al revisar las listas de referencias y revisiones potencialmente relevantes. Posteriormente, se examinaron 1609 publicaciones, de las cuales 1574 se excluyeron después de la revisión del título y resumen. De los 36 artículos que recibieron revisión de texto completo, 26 fueron excluidos por no cumplir con todos los criterios de elegibilidad previamente definidos por lo que 9 estudios fueron finalmente incluidos en la síntesis cualitativa. Por último, 8 de los 9 ensayos incluidos en la revisión cualitativa, fueron incluidos en el meta-análisis. El proceso secuencial de búsqueda y el número total de ensayos incluidos en la

revisión y en el meta-análisis se ilustran en la Figura 1 y para más información sobre los estudios excluidos y las razones de exclusión véase anexo 3.

#### **4.2 Características de los estudios incluidos.**

De los 36 ECA revisados, 9 cumplieron los criterios de inclusión para la revisión sistemática (las características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1). Los estudios fueron realizados en Europa (Calvo et al., 2014; Leavey et al., 2004; Linszen et al., 1996; Palma-Sevillano et al., 2011); América (Goldstein, Rodnick, Evans, May y Steinberg, 1978); Asia (Chien y Chan, 2013; Chien, Thompson, Lubman y McCann, 2016; Zhang, Wang, Li y Phillips, 1994) y Australia (Gleeson et al., 2009). En los estudios, participó una muestra total de 785 pacientes con psicosis de inicio reciente acompañados de, al menos, un familiar o cuidador. La muestra estaba comprendida por adolescentes y adultos con una edad media 20 años, que coincide con el inicio habitual de la enfermedad. La mayoría de los estudios utilizaron los criterios establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) para establecer el diagnóstico de psicosis temprana: 5 estudios (Chien et al., 2016; Gleeson et al., 2009; Goldstein et al., 1978; Leavey et al., 2004 y Zhang et al., 1994), se llevaron a cabo en pacientes diagnosticados recientemente de esquizofrenia con primer episodio de psicosis (PEP) y, 4 estudios (Calvo et al., 2014; Chien et al., 2013; Linszen et al., 1996; Palma-Sevillano et al., 2011), se centraron en pacientes con trastorno psicótico o esquizofrenia, con una duración de la enfermedad inferior a 5 años desde el primer episodio. Los miembros de la familia que participaron en los estudios, fueron predominantemente padres que desempeñaban el rol de cuidadores principales y que convivían en el mismo domicilio de los pacientes psicóticos a los que cuidaban. El número de familiares que participó en los diferentes estudios osciló entre 1 y 15 por cada paciente y la media de edad de los familiares osciló entre 41.2 y 42.7 años (en la mayoría de los estudios participaron ambos progenitores).

La modalidad de intervención familiar difirió entre los diferentes estudios ya que se emplearon tanto diseños de intervención para familias individuales como formatos de trabajo multifamiliar (Calvo et al., 2014; Chien et al., 2013). Además, 5 estudios emplearon terapia familiar en presencia del paciente (Gleeson et al., 2009; Goldstein et al., 1978; Leavey et al., 2004; Linszen et al., 1996; Palma-Sevillano et al., 2011; Zhang et al., 1994), mientras que 3 limitaron la intervención solo a familiares o cuidadores y evaluaron su eficacia en el paciente (Calvo et al., 2014; Chien et al., 2013; Chien et al., 2016).

Los estudios también difirieron en las estrategias empleadas: en algunos casos, el componente de intervención basado en la familia formaba parte de un paquete de tratamiento integrado (Gleeson et al., 2009; Palma-Sevillano., 2011) que incluía diversos elementos de tratamiento individual (p.ej. terapia cognitivo-conductual, terapia motivacional...) y familiar (p.ej. psicoeducación y modificación de comportamientos), mientras que, en otros estudios (Calvo et al., 2014; Chien et al., 2016; Leavey et al., 2004; Linszen et al., 1996), el componente familiar era una adaptación de un manual de intervención publicado por otros autores (Falloon et al., 1982; McCann y Lubman, 2013; McFarlane et al., 1995). Goldstein et al. (1978) utilizó un tipo de intervención familiar “orientada a la crisis” en combinación con altas o bajas dosis de medicación;

Chien et al., (2016) utilizó la biblioterapia de resolución de problemas como estrategia principal y Chien y Chan (2013) establecieron grupos de familiares y cuidadores basados en el apoyo mutuo. Sin embargo, a pesar de la diversidad de estrategias empleadas, los diferentes tipos de intervención familiar compartían objetivos (en general, mejorar el ambiente familiar y la recaída psicótica) y elementos en común: (1) Psicoeducación como elemento central del tratamiento, (2) aprendizaje de estrategias de resolución de problemas y manejo de crisis, (3) estrategias de comunicación familiar-paciente y (4) soporte de apoyo a la familia.

La duración media del tratamiento en los diferentes estudios fue de 9 meses (de entre 5 y 18 sesiones), con periodos de seguimiento de duración variable (de entre 6 a 30 meses). Todos los estudios proporcionaron datos sobre las tasas de pérdidas de participantes con las razones de abandono, durante el tratamiento y el periodo de seguimiento. Las tasas de adherencia al tratamiento fueron, en general, altas (85%). Todos los estudios, definieron la recaída en base a criterios previamente establecidos y proporcionaron datos cualitativos o cuantitativos sobre las tasas de recidiva. Por último, los diferentes ensayos proporcionaron dos tipos de comparaciones principales: (1) con grupos control que recibieron el tratamiento usual (TAU) que consistía en la asistencia ambulatoria habitual para pacientes con psicosis de inicio reciente (Chien et al., 2016; Gleeson et al., 2009; Goldstein et al., 1978; Leavey et al., 2004; Palma-Sevillano et al., 2011; Zhang et al., 1994) y, (2) con grupos de comparación que recibieron otras intervenciones activas como por ejemplo, “psicoeducación” o “terapia cognitivo-conductual” (Calvo et al., 2014; Chien et al., 2013; Linszen et al., 1996).

#### **4.3 Resultados del meta-análisis.**

Inicialmente, ocho estudios fueron incluidos en el meta-análisis (en la tabla 2 se muestran las tasas de recaída de los estudios incluidos en el meta-análisis). A nivel global, los resultados finales fueron estadísticamente significativos a favor de la intervención familiar (RR= 0.43; 95% IC= [0.31, 0.58];  $P < 0.00001$ ) con respecto a los diferentes grupos de comparación. Sin embargo, hubo evidencia de heterogeneidad estadísticamente significativa ( $\text{Chi}^2$   $p = 0.007$ ;  $I^2 = 68\%$ ). Los hallazgos encontrados se muestran en el anexo 3. Debido a la identificación de una fuente de heterogeneidad estadísticamente significativa, se procedió a la realización del análisis de sensibilidad excluyendo, los estudios con menor calidad metodológica, los estudios que quedasen fuera del embudo invertido y los ensayos en los que el componente de intervención familiar formase parte de un tratamiento integrado, con el fin de identificar las fuentes que causaban heterogeneidad. De entre todos los estudios analizados (Gleeson et al., 2009; Goldstein et al., 1978; Palma-Sevillano et al., 2011; Zhang et al., 1994), se identificó el estudio de Goldstein et al. (1978), como el único causante de heterogeneidad significativa. Este ensayo, tuvo una baja calidad metodológica, quedó fuera de los límites o intervalos de confianza establecidos por el resto de estudios (véase anexo 2) y fue el origen de la fuente de heterogeneidad significativa, por lo que se procedió a su exclusión para reducir los posibles sesgos en la interpretación de resultados. Dado que el resto de estudios no causó heterogeneidad estadística, se mantuvo el modelo de efectos fijos como método de análisis.

Tras la exclusión del ensayo de Goldstein et al. (1978), los resultados agrupados fueron estadísticamente significativos a favor de la intervención familiar (RR= 0.54; 95% IC= [0.41, 0.71];  $P < 0.0001$ ) con respecto a los diferentes grupos de comparación.

Además, ya no hubo evidencia de heterogeneidad estadísticamente significativa ( $\text{Chi}^2$   $p=0.19$ ;  $I^2= 14\%$ ). Los hallazgos encontrados en el meta-análisis se muestran en la figura 2.

#### *Intervención familiar versus tratamiento habitual (TAU).*

Cuando se comparó la intervención familiar con el tratamiento habitual (TAU), se encontraron resultados estadísticamente significativos a favor de la intervención familiar ( $\text{RR}= 0.57$  95%  $\text{IC}= 0.42, 0.79$ ];  $p<0.0006$ ). Sin embargo, la heterogeneidad fue mayor en esta comparación que cuando se tenían en cuenta los resultados a nivel global, pero sin llegar a ser estadísticamente significativa ( $\text{Chi}^2$   $p=0.13$ ;  $I^2= 44\%$ ). La razón probablemente se deba a que en dos estudios (Gleeson et al., 2009; Palma-Sevillano et al., 2011) la intervención familiar era uno de los componentes principales de un tratamiento integrado.

En el estudio de Gleeson et al. (2009), se llevó a cabo un programa de prevención de recaídas que incluía sesiones individuales de TCC, y sesiones de intervención familiar. Los resultados mostraron una reducción significativa a los 7 y 12 meses frente al grupo que recibió el tratamiento ambulatorio habitual. Sin embargo, los beneficios del grupo experimental no se mantuvieron a los 30 meses y las diferencias entre ambos grupos ya no fueron estadísticamente significativas (30% frente al 43% del grupo control). A pesar de ello, la razón de riesgo fue significativamente favorable para el grupo que recibió el componente familiar ( $\text{RR}= 0.69$ , 95%  $\text{IC}= [0.35, 1.37]$ ). Del mismo modo, en el estudio PIPE (Palma-Sevillano et al., 2011) se observaron mayores efectos clínicos en el grupo experimental que en el grupo control en la reducción de las tasas de recaída (19% frente al 69%) y en el funcionamiento global de los pacientes. Además, los resultados ofrecieron ventajas estadísticamente significativas para el grupo que recibió el componente familiar ( $\text{RR}= 0.28$ , 95%  $\text{IC}= [0.11, 0.71]$ ). Sin embargo, es necesario tomar estos resultados con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra y a la falta de simetría en la distribución de participantes en los diferentes grupos (21 grupo experimental vs 13 grupo control).

Tres estudios (Chien et al., 2016; Leavey et al., 2004; Zhang et al., 1994), compararon un grupo de intervención familiar, basado fundamentalmente en la psicoeducación y en el aprendizaje de estrategias de resolución de problemas para familiares y cuidadores, con un grupo que solo recibió la asistencia ambulatoria habitual en pacientes con psicosis reciente. En el estudio de Zhang et al., (1994), se encontró un valor de  $\text{RR}$  estadísticamente más favorable para la intervención familiar ( $\text{RR}=0.28$ , 95%  $\text{IC}= [0.12, 0.68]$ ) que en el resto de estudios. Las tasas de re-hospitalización fueron significativamente menores en el grupo que recibió la intervención familiar (15.4%) que en el grupo que recibió la atención estándar (53.8%) y, la duración de la recaída fue sustancialmente menor que en el grupo control (130 días versus 245). El resto de estudios (Chien et al., 2016; Leavey et al., 2004), tuvieron valores más ajustados en el  $\text{RR}$ , pero igualmente significativos a favor del grupo que recibió la intervención familiar ( $\text{RR}= 0.86$ , 95%  $\text{IC}= [0.30, 2.49]$  y  $\text{RR}= 0.78$ , 95%  $\text{IC}= [0.48, 1.28]$ ).

### *Intervención familiar versus otras intervenciones activas.*

Cuando se comparó la intervención familiar con otras intervenciones activas, los resultados identificaron ventajas estadísticamente significativas a favor de la intervención familiar (RR= 0.47; 95% IC= [0.28, 0.80];  $p < 0.005$ ) sin evidencia de heterogeneidad estadística ( $\chi^2 p=0.28$ ;  $I^2= 14\%$ ). Además, los valores agrupados de RR en esta comparación fueron estadísticamente superiores a los valores de la comparación intervención familiar versus TAU (RR= 0.57 95% IC= 0.42, 0.79];  $p < 0.0006$ ).

El estudio PIENSA llevado a cabo en España (Calvo et al., 2014), comparó un grupo estructurado de psicoeducación y solución de problemas para familiares de adolescentes con psicosis de inicio reciente (con un formato multifamiliar) con un grupo no estructurado de psicoeducación para familiares y pacientes. Los resultados del estudio mostraron efectos sostenidos en la reducción del número de visitas a los servicios de urgencia 2 años después de la intervención y una razón de riesgo estadísticamente significativa a favor del grupo que recibió la psicoeducación estructurada de resolución de problemas basado en la familia (RR=0.31 95% IC= [0.11 0.83]. En el estudio de Linszen et al. (1996) los pacientes asignados al grupo experimental recibieron tratamiento ambulatorio mejorado y tratamiento familiar, que se llevó a cabo a lo largo de 18 sesiones durante un período de 12 meses y que se basó en el enfoque familiar de Falloon et al. (1984). Los principales elementos del tratamiento basado en la familia fueron: el componente de psicoeducación, la mejora de la comunicación entre familiares-paciente y el aprendizaje de técnicas de resolución de problemas. El grupo control recibió tratamiento hospitalario mejorado que consistía en sesiones educativas sobre la enfermedad y en el aprendizaje de estrategias que facilitasen el reconocimiento de los síntomas, signos y señales prodrómicas que anteceden a la recaída psicótica. No se encontraron resultados estadísticamente significativos en la reducción de la recaída entre ambos grupos, pero las tasas de recaída fueron ligeramente inferiores en el grupo de intervención familiar (27% intervención familiar vs 50% tratamiento habitual mejorado). Sin embargo, el riesgo relativo fue estadísticamente significativo a favor del grupo que recibió la intervención familiar (RR= 0.59, 95% IC= [0.39, 1.10]).

### *Análisis del sesgo de publicación.*

En referencia al sesgo de publicación, no hubo ninguna evidencia clara de asimetría en el gráfico de embudo ya que se observa un reparto equitativo de los ensayos a ambos lados del embudo (véase figura 3). Sin embargo, es necesario interpretarlo con cautela debido al reducido número de ensayos.

### **4.4 Riesgo de sesgo de los estudios individuales.**

En las figuras 4 y 5 se presenta un resumen general de la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales, utilizando la herramienta de Cochrane Collaborations (Higgins et al., 2011). En general, con excepción del sesgo de rendimiento inherente al tipo de intervención psicosocial, la calidad de los estudios fue de moderada a buena (la mayoría calificados con un riesgo de sesgo “bajo” o “poco claro”) según los 6 niveles de sesgo de la herramienta de Cochrane:

- **Sesgo de selección:** 4 estudios (Calvo et al., 2014; Chien et al., 2016; Linszen et al., 1996; Palma-Sevillano et al., 2011) describieron un método para generar una secuencia de asignación aleatoria (p.ej. secuencia aleatoria de números generados por ordenador en Calvo et al., 2014, 2015); y, 5 estudios (Chien et al., 2013; Chien et al., 2016; Gleeson et al., 2009; Leavey et al., 2004; Palma-Sevillano et al., 2011; y), establecieron un adecuado método de ocultamiento en la asignación (p.ej. mediante sobre sellado en Palma-Sevillano., 2011).
- **Sesgo de realización:** Como estaba previsto, todos los estudios presentan un “alto riesgo” de sesgo de realización debido a que la naturaleza psicosocial de las intervenciones empleadas en los estudios, hace imposible el cegamiento de los participantes e investigadores sobre el conocimiento del tipo de intervención al que están asignados los participantes por lo que no se puede atribuir a un error metodológico en el diseño del estudio.
- **Sesgo de detección:** Solo 2 estudios fueron calificados como riesgo “poco claro” de sesgo de detección (Chien et al., 2016; Palma-Sevillano et al., 2011) debido a que carecían de información sobre el cegamiento de la medida de resultados. El resto de estudios fue calificado como “bajo riesgo” de sesgo (p.ej. participación de evaluadores externos en Calvo et al., 2014).
- **Sesgo de desgaste:** todos los estudios presentaban “bajo riesgo” de sesgo de desgaste ya que informaron sobre las tasas de abandono y motivos en los periodos de seguimiento y en los resultados finales (p.ej. tasa de muerte experimental en Goldstein et al., 1978).
- **Sesgo de descripción selectiva de resultados:** todos los estudios fueron calificados como riesgo “poco claro” de descripción selectiva de resultados, a excepción de Chien et al. (2016) ya que todos los resultados mencionados en el método del estudio se informaron completamente.
- **Otras fuentes potenciales de sesgo:** 1 estudio (Zhang et al., 1994) presentaba “alto riesgo” de otras fuentes de sesgo debido a problemas relacionados con la muestra de participantes, ya que solo incluyen participantes de género masculino por lo que la representatividad y generalización de los resultados a toda la población esquizofrénica es muy limitada y, por último, 1 estudio (Chien et al., 2013) fue calificado como riesgo “poco claro” de otras fuentes de sesgo debido a que los autores no declararon la fuente de financiación.

## 5- DISCUSIÓN.

### 5.1 Resumen de la evidencia.

Los resultados de la presente revisión sistemática y meta-análisis indican que la incorporación de los familiares en la intervención temprana de pacientes con psicosis de inicio reciente, contribuye a reducir las tasas de recaída y re-hospitalización en los años posteriores al PEP.



En general, la síntesis de los efectos del tratamiento en las diversas comparaciones proporcionadas por los diferentes ensayos, fueron estadísticamente significativos a favor de la intervención familiar. El riesgo relativo estimado, indicó que la probabilidad de recaída fue menor en el grupo que recibió la terapia familiar que en los grupos de comparación (RR= 0.54; 95% IC= [0.41, 0.71]; P<0.0001), ya que todas las estimaciones estaban en la misma dirección y no mostraron evidencia de heterogeneidad significativa (Chi2 p=0.19; I2= 14%). Los hallazgos mostraron que la terapia familiar redujo un 46% el número de recaídas en los pacientes con psicosis de inicio reciente. Además, Los resultados también mostraron ventajas clínicas significativas en todos los subgrupos analizados. La intervención familiar fue más efectiva para la prevenir la recaída que otras intervenciones activas (RR= 0.47; 95% IC= [0.28, 0.80]; p< 0.005). y, también mostró resultados superiores cuando se comparó con el tratamiento ambulatorio habitual (RR= 0.57; 95% IC= [0.42, 0.79]; p< 0.0006). Asimismo, cuando se analizó la recaída en sus diferentes denominaciones en los estudios individuales, se encontraron ventajas a favor de la terapia familiar en la reducción de las tasas de re-hospitalización y admisión al hospital (Goldstein et al., 1978; Zhang et al., 1994); en la disminución de la recurrencia o exacerbación de los síntomas psicóticos (Calvo et al., 2014; Chien et al., 2016; Gleeson et al., 2009; Linszen et al., 1996); en la menor proporción de visitas a los servicios de urgencia (Palma-Sevillano et al., 2011; Calvo et al., 2014), en la duración de los días en cama (Linszen et al., 1996; Zhang et al., 1994), y en la mayor adherencia al tratamiento farmacológico (Goldstein et al., 1978; Palma-Sevillano et al., 2011).

Sin embargo, es necesario interpretar estos resultados con cautela debido a diversos factores: en primer lugar, a pesar de los beneficios expuestos, la mayoría de los ensayos solo mostraron resultados clínicos a corto y medio plazo ya que las mejoras indicadas no se sostuvieron en periodos largos de seguimiento (Calvo et al., 2014; Chien et al., 2016; Gleeson et al., 2009; Leavey et al., 2004; Linszen et al., 1996), por lo que el efecto a largo plazo de la intervención familiar para la prevención de nuevos episodios psicóticos no parece estar claro. Solo dos estudios (Goldstein et al., 1978; Zhang et al., 1994), mostraron beneficios significativos sostenidos a lo largo del tiempo que curiosamente, fueron los ensayos con menor calidad metodológica. Segundo, algunos ensayos tenían una duración limitada del tratamiento (Goldstein et al., 1978; Chien et al., 2016; Leavey et al., 2004) que podría explicar en parte, la disminución de los beneficios terapéuticos con el paso del tiempo y que podían influir en las tasas finales de recaída. Por último, cuando el diseño del ensayo se aproxima a la metodología de doble ciego controlado, propia de los tratamientos farmacológicos, no se muestran resultados clínicamente significativos ni conclusiones consistentes (Chien et al., 2016; Linszen et al., 1996).

No obstante, los resultados son prometedores ya que sugieren que involucrar a los familiares en el tratamiento de los pacientes con psicosis reciente contribuye a disminuir considerablemente el riesgo de recaída a corto y medio plazo. La mayor comprensión por parte de los familiares de la enfermedad, la mejora del funcionamiento y comunicación entre los miembros de la familia y el paciente, la mejora en el afrontamiento de las situaciones de estrés y el aprendizaje de estrategias de gestión de momentos de crisis pueden contribuir a mejorar el devenir posterior de la enfermedad y a disminuir el impacto socio-económico que conlleva el tratamiento de esta patología.

## **5.2 Limitaciones.**

La presente revisión sistemática y meta-análisis tiene algunas limitaciones que es necesario tener en cuenta:

En primer lugar, la ausencia de criterios consensuados para la definición de la recaída y la remisión clínica entre los estudios puede conducir a conclusiones confusas. La mayoría de las definiciones de recaída incluyeron una re-hospitalización o empeoramiento significativo de los síntomas psicóticos. En esencia, algunos autores consideran que la re-hospitalización no es suficiente para definir la recaída, puesto que la recaída no solo depende del estado clínico del paciente, sino también del funcionamiento familiar, de si hay apoyo fuera del hospital, de si cumple el tratamiento (Lynch, Laws y McKenna., 2010). Por ello, las futuras investigaciones deberían precisar de manera objetiva los criterios utilizados para evaluar la recaída.

Otra limitación importante de la presente revisión, fue la variabilidad en la duración de los periodos de seguimientos entre los diferentes ensayos (de entre 6 a 30 meses). Este hecho puede haber influido en las tasas de recaída obtenidas, puesto que no es lo mismo evaluar la recidiva 9 meses después de la finalización del tratamiento que 30 meses tras la finalización del mismo. Máxime, si tenemos en cuenta que las tasas de recaída aumentan con el paso del tiempo. Además, se incluyen algunos ensayos que tienen una duración muy breve de tratamiento que podría haber influido sobre los efectos a largo plazo (Chien et al., 2016; Goldstein et al., 1978; Leavey et al., 2004). En este sentido, el Equipo de Investigación de Resultados del Paciente con Esquizofrenia (PORT), recomienda que las intervenciones familiares deberían tener una duración mínima de 9 meses para conseguir efectos clínicos de larga duración (Kreyenbuhl, Buchanan, Dickerson y Dixon, 2010).

Por otro lado, la heterogeneidad de las intervenciones y estrategias de tratamiento de los diferentes ensayos fue otra de las limitaciones de la revisión. A pesar de que no hubo heterogeneidad estadística, la presencia de tratamientos integrados (Gleeson et al., 2009; Palma-Sevillano et al., 2011) y el empleo de estrategias diferentes a la “intervención familiar estándar” (Chien et al., 2016; Goldstein et al., 1978) influyen en los efectos finales obtenidos del tratamiento. Por último, a pesar de que no se establecieron restricciones explícitas de idioma, los estudios fueron en su mayoría de habla inglesa o española lo que limita el abordaje total de la literatura.

## **5.3 Conclusiones.**

### *Implicaciones para la práctica.*

Como ya se mencionó en las secciones anteriores, la evidencia ha puesto de manifiesto que los primeros cinco años posteriores al primer episodio de psicosis son cruciales para el devenir posterior de la enfermedad (Birchwood et al., 1998). Este periodo se caracteriza fundamentalmente por la experimentación de múltiples recaídas que comprometen la recuperación y estabilización a largo plazo del paciente (Robinson et al., 1999). La recaída en el curso inicial de la psicosis aumenta la cronicidad (Wiersma et al., 1998), afecta al desarrollo psicosocial del paciente (Penn et al., 2005), aumentan el riesgo de suicidio (Mueser et al., 2010), repercute en las relaciones familiares (Addington, 2003) e incrementa el coste económico del tratamiento (Amond

et al., 2014). Además, los pacientes con psicosis de inicio reciente suelen ser adolescentes o jóvenes adultos que todavía viven en el núcleo familiar (Jansen et al., 2015), por lo que las intervenciones enfocadas en la familia pueden tener repercusiones positivas para prevenir las futuras recaídas y para mejorar el curso y evolución de la enfermedad (Muela y Godoy, 2001).

A pesar de la relevancia de este tipo de intervenciones, la presente revisión y meta análisis ha sido la única que ha tratado de comprobar de manera específica, la efectividad de la terapia familiar para prevenir o retrasar las crisis psicóticas en pacientes que se encuentran en los primeros estadios de la enfermedad. Los hallazgos contrastan con las prometedoras hipótesis establecidas por las revisiones previas (Alvarez-Jimenez et al., 2009; Askey et al., 2007; Bird et al., 2010) y replica los resultados obtenidos en las revisiones centradas en estadios prolongados de la enfermedad (Pharoah et al., 2010; (Pitschel-Walz et al., 2010). La intervención familiar parece tener beneficios clínicos importantes sobre la atención estándar y sobre otras intervenciones activas en este tipo de pacientes. En este sentido, los hallazgos del presente trabajo sugieren que la terapia familiar ha resultado ser más eficaz para retrasar la probabilidad de recidiva que los resultados hallados en otras revisiones sobre otra de las principales intervenciones psicosociales: la terapia cognitivo-conductual (ORS= 1.17 (95% CI 0.88–1.55, p=0.29) no significativo a favor de TAU; Lynch et al., 2010).

La evidencia revisada sugiere que la intervención familiar es una forma efectiva de brindar atención temprana a personas con psicosis de inicio reciente, ya que pueden reducir a corto y medio plazo, el ingreso hospitalario, las tasas de recaída y la exacerbación de los síntomas psicóticos y la adhesión al tratamiento farmacológico. Los componentes de la terapia familiar en las fases iniciales de la psicosis, incluyen la provisión conocimientos sobre el curso de la enfermedad, estrategias para afrontar el estrés y manejar las crisis psicóticas, la mejora de la atmosfera y la comunicación entre la familia y el paciente, en el contexto de intervenir lo antes posible. La incorporación de la intervención familiar en los servicios de atención estándar debería fomentarse siempre que fuera posible ya que parece tener importantes beneficios clínicos sobre los pacientes con psicosis temprana y pueden contribuir a mejorar los resultados en este periodo crítico de la enfermedad.

#### *Implicaciones para la investigación.*

Los hallazgos de la presente revisión sistemática y meta-análisis sugieren que la terapia familiar es eficaz a corto y medio plazo para reducir la recaída en pacientes que se encuentran en los primeros años posteriores al episodio psicótico inicial. Sin embargo, los efectos a largo plazo de la intervención familiar para reducir las tasas de recidiva todavía no están claros. Se recomienda a futuras investigaciones llevar a cabo ensayos controlados aleatorizados que incluyan criterios de remisión y recaída consensuados, con un periodo de tratamiento de duración mínima de 6 a 9 meses (Kreyenbuhl et al., 2010), y con períodos de seguimiento a largo plazo, para determinar si los beneficios de la terapia familiar se mantienen con el tiempo. Los resultados obtenidos sugieren la importancia de llevar a cabo sesiones de refuerzo en los periodos de seguimiento e incorporar nuevos elementos de tratamiento para maximizar los

beneficios terapéuticos y para abordar aquellos factores que puedan aumentar la vulnerabilidad del paciente a la recaída.

Por otro lado, se ha demostrado que el periodo que antecede a la recaída psicótica se caracteriza por un deterioro en el nivel previo de actividad, en el que comienzan a experimentarse síntomas negativos (retraimiento social, afectividad embotada o inapropiada, alteraciones en la comunicación, ideación extraña, falta de iniciativa o energía) que van seguidos de experiencias perceptivas poco habituales, delirios, agitación y pensamientos desorganizados (síntomas positivos) que se van incrementando en términos de intensidad, gravedad y frecuencia conforme se aproxima crisis psicótica (Godoy et al., 1995; Larson et al 2010). En este sentido, resultaría interesante comprobar si futuras intervenciones centradas en detectar y modificar este tipo de señales de alerta temprana (en inglés EWS) de recaída en pacientes clínicamente estables o remitidos, arrojan mejores resultados que las actuales intervenciones no centradas en la prevención de recaídas. Este tipo de intervenciones pretenden ayudar a los pacientes y a sus familiares a aprender a identificar las señales que anteceden a la crisis psicótica y a llevar a cabo estrategias para evitar la nueva recaída (un buen ejemplo de programa de intervención en Godoy et al., 2016). El reconocimiento de los marcadores prodrómicos que indican la recaída, permite a los familiares y al paciente tomar medidas para evitar la crisis psicótica y las consecuencias que conlleva (Eisner, Drake y Barrowclough, 2013; Gleeson, Jackson y McGorry, 2005). Por todo ello, se recomienda llevar a cabo investigaciones centradas en la prevención de recaídas en pacientes que se encuentran en el periodo crítico de la enfermedad (como en Gleeson et al., 2009), con el fin de comprobar si existen diferencias importantes en las tasas de recaída cuando la intervención se centra exclusivamente en prevenir la nueva crisis psicótica.

En definitiva, la prevención de recaídas durante el periodo crítico de la esquizofrenia, debe ser un objetivo prioritario de las intervenciones psicosociales, ya que pueden determinar la evolución y el curso del trastorno a largo plazo (Mueser y Cook, 2014) y pueden llegar a suponer una disminución importante del coste económico, social y personal causado por esta patología (Addington et al., 2003; Ascher-Svanum et al., 2010; Amond et al., 2014).

## **6- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

- Addington, J., Coldham, E. L., Jones, B., Ko, T., y Addington, D. (2003). The first episode of psychosis: the experience of relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(4), 285-289.
- Almond, S., Knapp, M., Francois, C., Toumi, M., y Brugha, T., 2004. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br. J. Psychiatry* 184, 346-351.
- Alvarez-Jiménez, M., Parker, A. G., Hetrick, S. E., McGorry, P. D., y Gleeson, J. F. (2009). Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of

psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 619-630.

- Álvarez-Jiménez, A., Priede, A., Hetrick, S. E., Bendall, S., Killackey, E., Parker, A. G., McGorry, P. D. y Gleeson, J. F. (2012). Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research*, 139, 116-128.
- Alvarez-Segura, M., Llorente, C., y Arango, C. (2009). Estado actual de la detección e intervención temprana en psicosis. *Jano*, 1723, 27-30.
- Arango, C., Bernardo, M., Bonet, P., Cabrera, A., Crespo-Facorro, B., Cuesta, M. J., y Vieta, E. (2017). Cuando la asistencia no sigue a la evidencia: el caso de la falta de programas de intervención temprana en psicosis en España. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(2), 78-86.
- Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D. E., Salkever, D., Slade, E. P., Peng, X. y Conley, R. R. (2010). The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 10, 1-7.
- Askey, R., Gamble, C., y Gray, R. (2007). Family work in first-onset psychosis: a literature review. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 14(4), 356-365.
- Birchwood, M., Todd, P., y Jackson, C. (1998). Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *The British journal of psychiatry. Supplement*, 172(33), 53-59.
- Bird, V., Premkumar, P., Kendall, T., Whittington, C., Mitchell, J., y Kuipers, E. (2010). Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 197(5), 350-356.
- Calvo, A., Moreno, M., Ruiz-Sancho, A., Rapado-Castro, M., Moreno, C., Sánchez-Gutiérrez, T., y Mayoral, M. (2014). Intervention for adolescents with early-onset psychosis and their families: a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(6), 688-696.
- Calvo, A., Moreno, M., Ruiz-Sancho, A., Rapado-Castro, M., Moreno, C., Sánchez-Gutiérrez, T., y Mayoral, M. (2015). Psychoeducational group intervention for adolescents with psychosis and their families: a two-year follow-up. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(12), 984-990.
- Cernovsky, Z. Z., Landmark, J. A., y O'Reilly, R. L. (2002). Edad de inicio y modelos clínicos en la Esquizofrenia. *The European journal of psychiatry (edición en español)*, 16(3), 174-180.
- Chien, W. T., y Chan, S. W. (2013). The effectiveness of mutual support group intervention for Chinese families of people with schizophrenia: a randomised controlled trial with 24-month follow-up. *International journal of nursing studies*, 50(10), 1326-1340.

- Chien, W. T., Thompson, D. R., Lubman, D. I., y McCann, T. V. (2016). A randomized controlled trial of clinician-supported problem-solving bibliotherapy for family caregivers of people with first-episode psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(6), 1457-1466.
- Cortés Morales, B. (2011). Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 31(2), 303-320.
- Eisner, E., Drake, R., y Barrowclough, C. (2013). Assessing early signs of relapse in psychosis: review and future directions. *Clinical psychology review*, 33(5), 637-653.
- Falloon, I., Boyd, J., McGill, C., Razani, J., Moss, H. y Gilderman, A. (1982). Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 306, 1437-1440.
- Fernandez, O. V. (2003). Los orígenes de la cronicidad: intervenciones iniciales en psicosis. *Boletín de la Asociación Madrileña de Rehabilitación Psicosocial*, 15(16), 15-27.
- Garnica, R. (2013). Alternativas Terapéuticas para la Esquizofrenia. *Salud mental*, 36(1), 85-86.
- Gleeson, J. F., Rawlings, D., Jackson, H. J., y McGorry, P. D. (2005). Early warning signs of relapse following a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 80, 107-111.
- Gleeson, J. F., Cotton, S. M., Alvarez-Jimenez, M., Wade, D., Gee, D., Crisp, K., y McGorry, P. D. (2009). A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients. *The Journal of clinical psychiatry*, 70(4), 477-486.
- Gleeson, J. F., Cotton, S. M., Alvarez-Jimenez, M., Wade, D., Crisp, K., Newman, B., y McGorry, P. D. (2010). Family outcomes from a randomized control trial of relapse prevention therapy in first-episode psychosis. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(4), 475-483.
- Gleeson, J. F., Cotton, S. M., Alvarez-Jimenez, M., Wade, D., Gee, D., Crisp, K., y McGorry, P. D. (2011). A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. *Schizophrenia bulletin*, 39(2), 436-448.
- Godoy, J. F., Muela, J. A. y Godoy-Izquierdo, D. (2012). Prevención de recaídas en la esquizofrenia. En Valencia, M. (Ed.), *Alternativas terapéuticas para la esquizofrenia* (pp. 73-137). México: Herder.
- Godoy, J. F., Muela, J. A., Sánchez-Barrera, M. B., Sánchez-Huete, J. R. L., Pérez, M. y Lorite, A. (1995). Síntomas prodrómicos preepisodio/marcadores de vulnerabilidad en la predicción y prevención de recaídas en la esquizofrenia. *Psicología Conductual*, 3, 159-172.

- Goldstein, M. J., Rodnick, E. H., Evans, J. R., May, P. R., y Steinberg, M. R. (1978). Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 35(10), 1169-1177.
- Haddock, G., y Spaulding, W. (2013). Family interventions for psychosis. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 17(2), 18-19.
- Higgins, J. P., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... & Sterne, J. A. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 343, d5928.
- Higgins, J., y Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*, 21(11), 1539-1558.
- Jansen, J. E., Gleeson, J., y Cotton, S. (2015). Towards a better understanding of caregiver distress in early psychosis: a systematic review of the psychological factors involved. *Clinical Psychology Review*, 35, 56-66.
- King, S., y Dixon, M. J. (1999). Expressed emotion and relapse in young schizophrenia outpatients. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 377.
- Kreyenbuhl, J., Buchanan, R. W., Dickerson, F. B., y Dixon, L. B. (2009). The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophrenia bulletin*, 36(1), 94-103.
- Larson, M. K., Walker, E. F. y Compton, M. T. (2010). Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10, 1347-1359.
- Leavey, G., Gulamhussein, S., Papadopoulos, C., Johnson-Sabine, E., Blizard, B., y King, M. (2004). A randomized controlled trial of a brief intervention for families of patients with a first episode of psychosis. *Psychological medicine*, 34(3), 423-431.
- Leal, M. I., Sales, R., Ibáñez, E., Giner, J., y Leal, C. (2008). Valoración de la sobrecarga en cuidadores informales de pacientes con esquizofrenia antes y después de un programa psicoeducativo. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36(2).
- Leucht, S., Barnes, T. R., Kissling, W., Engel, R. R., Correll, C., y Kane, J. M. (2003). Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry*, 160(7), 1209-1222.
- Liberman, R. P. (1994). Psychosocial treatments for schizophrenia. *Psychiatry*, 57(2), 104-114.
- Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., y Gilmore, J. (2001). The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biological psychiatry*, 50(11), 884-897.
- Linszen, D., Dingemans, P. M. A. J., Van der Does, J. W., Nugter, A., Scholte, P., Lenior, R. G. M. J., y Goldstein, M. J. (1996). Treatment, expressed emotion and relapse in recent onset schizophrenic disorders. *Psychological medicine*, 26(2), 333-342.

- Lynch, D., Laws, K. R., y McKenna, P. J. (2010). Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological medicine*, 40(1), 9-24.
- McCann, T. V., y Lubman, D. I. (2014). Qualitative process evaluation of a problem-solving guided self-help manual for family carers of young people with first-episode psychosis. *BMC psychiatry*, 14(1), 168.
- McFarlane, W. R., Lukens, E., Link, B., Dushay, R., Deakins, S. A., Newmark, M., y Toran, J. (1995). Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 52(8), 679-687.
- McGorry, P. (2010). Evidence, early intervention and the tipping point. *Early intervention in psychiatry*, 4(1), 1-3.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., y Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097.
- Montaño, L., Nieto, T., y Mayorga, N. (2013). Esquizofrenia y tratamientos psicológicos: Una revisión teórica. *Revista Vanguardia Psicológica Clínica Teórica y Práctica*, 4(1), 86-107.
- Muela, J., y Godoy, J. (1997). El estrés crónico en la esquizofrenia: la emoción expresada. REME. *Rev Elec de Motivación y Emoción*. 2001b, 7.
- Muela, J. A., y Godoy, J. F. (2001). Programas actuales de intervención familiar en esquizofrenia. *Psicothema*, 13(1).
- Mueser, K. T., y Bond, G. R. (2000). Psychosocial treatment approaches for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 13(1), 27-35.
- Mueser, K. T., Lu, W., Rosenberg, S. D., y Wolfe, R. (2010). The trauma of psychosis: posttraumatic stress disorder and recent onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 116(2), 217-227.
- Mueser, K. T. y Cook, J. A. (2014). Rising to the challenge of first episode psychosis: The NIMH Recovery After Initial Schizophrenia Episode (RAISE) Initiative. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 37, 267-269.
- National Institute for Clinical Excellence. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management*. Recuperado el 24 de Marzo de 2018, de <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>
- Navarro Gómez, N. (2013). Esquizofrenia e intervención familiar en España: Una revisión de las intervenciones psicológicas de los últimos diez años.
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Esquizofrenia*. Recuperado el 22 de Marzo de 2018, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>
- Palma-Sevillano, C., Cañete-Crespillo, J., Cebrià-Andreu, J., Michael, M., Alonso-Fernández, I., Fernández-Vargas, M., y Segarra-Gutiérrez, G. (2011). Randomised controlled trial of cognitive-motivational therapy program for the initial phase of



- schizophrenia: a 6-month assessment. *The European Journal of Psychiatry*, 25(2), 68-80.
- Penn, D.L., Waldheter, E.J., Perkins, D.O., Mueser, K.T., y Lieberman, J.A., 2005. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. *Am. J. Psychiatry* 162 (12), 2220–2232.
- Pérez Escudero, A., Gil Molina, S., Pina Camacho, L., y García-Cabeza, I. (2010). Psicofarmacología de la psicosis: elección del fármaco, adherencia al tratamiento y nuevos horizontes. *Clínica y Salud*, 21(3), 271-283.
- Perona Garcelán, S., Cuevas Yust, C., Vallina Fernández, O., y Lemos Giráldez, S. (2003). Terapia cognitivo-conductual de la esquizofrenia: Guía clínica. *Madrid: Minerva Ediciones*.
- Pharoah, F., Mari, J. J., Rathbone, J., y Wong, W. (2010). Family intervention for schizophrenia. *The Cochrane Library*.
- Pitschel-Walz, G., Leucht, S., Bäuml, J., Kissling, W., y Engel, R. R. (2001). The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia—A meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 27(1), 73.
- Ratakonda S, Miller CE, Gorman JM, y Sharif ZA (1997) Efficacy of a 12-week trial of olanzapine in treatment refractory schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Bull.* 29:151.
- Rector, N. A., y Beck, A. T. (2012). Cognitive Behavioral Therapy for Schizophrenia: An Empirical Review Neil A. Rector, PhD and Aaron T. Beck, MD (2001). Reprinted from the *J Nerv Ment Dis* 189: 278–287. *The Journal of nervous and mental disease*, 200(10), 832-839.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version [insert version number]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56:241–247.
- Sanger, T. M., Lieberman, J. A., Tohen, M., Grundy, S., Beasley, Jr, C., y Tollefson, G. D. (1999). Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 79-87.
- Sevillano, C. P. (2007). Intervención psicoterapéutica en la fase inicial de la esquizofrenia: diseño y desarrollo del programa PIPE (Programa de Intervención Precoz en la Esquizofrènia) (Doctoral dissertation, Universitat Ramon Llull).
- Stahl SM (1999) Selecting atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 60:31Y41.
- Stephenson, J. (2000). Delay in treating schizophrenia may narrow therapeutic window of opportunity. *JAMA*, 283(16), 2091-2092.

- Tennakoon, L., Fannon, D., Doku, V., O'Ceallaigh, S., Soni, W., Santamaria, M., y Sharma, T. (2000). Experience of caregiving: Relatives of people experiencing a first episode of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 177, 529-533
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E y Burstein, R. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382(9904), 1575-1586.
- Wiersma, D., Nienhuis, F. J., Slooff, C. J., y Giel, R. (1998). Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow up of a Dutch incidence cohort. *Schizophrenia Bulletin*, 24(1), 75.
- Zhang, M., Wang, M., Li, J., y Phillips, M. R. (1994). Randomised-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 165(suppl 24), 96-102.
- Zubin, J. y Spring, B. (1977). Vulnerability: A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 86, 103-126.

## 7- TABLAS.

**Tabla 1 - Características de los estudios incluidos.**

Autor, año de publicación y país de origen.	Tipo de pacientes.	Criterio diagnóstico	Media de edad.	Tamaño de la muestra.	Tipo de terapia (IF*).	Tipo de grupo de comparación.	Duración del tratamiento.	Seguimiento.	Adherencia al tratamiento.
Goldstein et al. (1978), EE.UU.	Diagnóstico de esquizofrenia temprana (Solo 1-2 admisiones previas en un año).	New Haven Index (>4).	23.4.	104 (57 H* y 47 M*).	Terapia familiar orientada a la crisis + medicación (alta o baja dosis de flufenacina).	TAU + medicación (alta o baja dosis de flufenacina).	6 semanas (1 sesión a la semana).	6 meses.	93% (muerte experimental del 7%).
Zhang et al. (1994), China.	Diagnóstico de esquizofrenia con primer episodio de psicosis.	Criterios de CMA.	23.8.	78 (solo hombres).	Psicoeducación y apoyo familiar + medicación.	TAU + medicación.	18 meses (1 sesión cada 3 meses).	18 meses.	100%.
Linszen et al. (1996), Holanda.	Diagnóstico reciente de esquizofrenia (43% primer episodio de psicosis).	DSM-III-R.	20.6.	76 (53 H y 23 M).	Terapia familiar basada en el manual de Falloon et al., (1984) que incluye: psicoeducación familiar y entrenamiento en habilidades de comunicación y resolución de problemas.	Tratamiento ambulatorio (incluye educación individual sobre la enfermedad y reconocimiento de síntomas).	12 meses (18 sesiones).	12 meses.	100%.
Leavey et al. (2004), Reino Unido.	Trastorno psicótico de inicio reciente (con primer episodio de psicosis).	ICD-10.	Sin determinar.	106 (68 H y 30 M).	Terapia familiar basada en el manual de Falloon (1984) que incluye: psicoeducación, entrenamiento en habilidades de comunicación y resolución de problemas.	Apoyo habitual del servicio psiquiátrico.	9 meses.	9 meses.	43% (33 pacientes solo completaron el tratamiento parcialmente).
Gleeson et al. (2009, 2013), Australia.	Pacientes con primer episodio de psicosis (con menos de 6 meses de tratamiento y en remisión).	DSM-IV.	20.1.	81.	Terapia de prevención de recaídas que incluye: terapia individual y familiar (psicoeducación, habilidades de comunicación, resolución de problemas, prevención de recaídas).	TAU.	7 meses.	30 meses.	72%.

CMA: Chinese Medical Association; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (III y IV edition); H: Hombre; ICD-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª versión; M: Mujer; TAU: tratamiento usual.

**\*Tabla 1 - Características de los estudios incluidos (continuación).**

Autor, año de publicación y país de origen.	Tipo de pacientes.	Criterio diagnóstico.	Media de edad.	Tamaño de la muestra.	Tipo de terapia (I <sup>®</sup> ).	Tipo de grupo de comparación.	Duración del tratamiento.	Seguimiento.	Adherencia al tratamiento.
Palma-Sevillano et al. (2011), España..	Fase inicial de la esquizofrenia (menos de 3 años desde el PEP)	DSM-IV.	24.	34 (27 H Y 7 M).	Intervención motivacional que incluye: terapia individual (TCC*) y familiar (psicoeducación, comunicación, resolución de problemas y manejo de crisis).	TAU.	12 meses (con 34 sesiones semanales).	24 meses.	94%.
Chien et al. (2013), Hong Kong.	Esquizofrenia (duración de la enfermedad inferior a 5 años).	DSM-IV.	24.3.	135.	Terapia de apoyo mutuo dirigido por la familia que incluye: educación, habilidades de solución de problemas y funciones de apoyo.	TAU y psicoeducación (basada en McFarlane et al., 1995).	9 meses.	18 meses.	94%.
Calvo et al. (2014, 2015), España.	Adolescentes con psicosis de inicio reciente.	DSM-IV.	16.1.	55.	Terapia basada en el manual de McFarlane et al., (1995) que incluye psicoeducación estructurada y resolución de problemas.	Psicoeducación no estructurada.	6 meses.	24 meses.	64.2%.
Chien et al. (2015, 2016), Hong Kong.	Diagnóstico de primer episodio de psicosis.	DSM-IV.	25.	116.	Biblioterapia estructurada (basada en el manual de McCann et al., 2013) que incluye educación, resolución de problemas y manejo de crisis.	TAU.	5 semanas.	12 meses.	98.2%.

CMA: Chinese Medical Association; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (III y IV edition); H: Hombre; ICD-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª versión; M: Mujer; TAU: tratamiento usual.

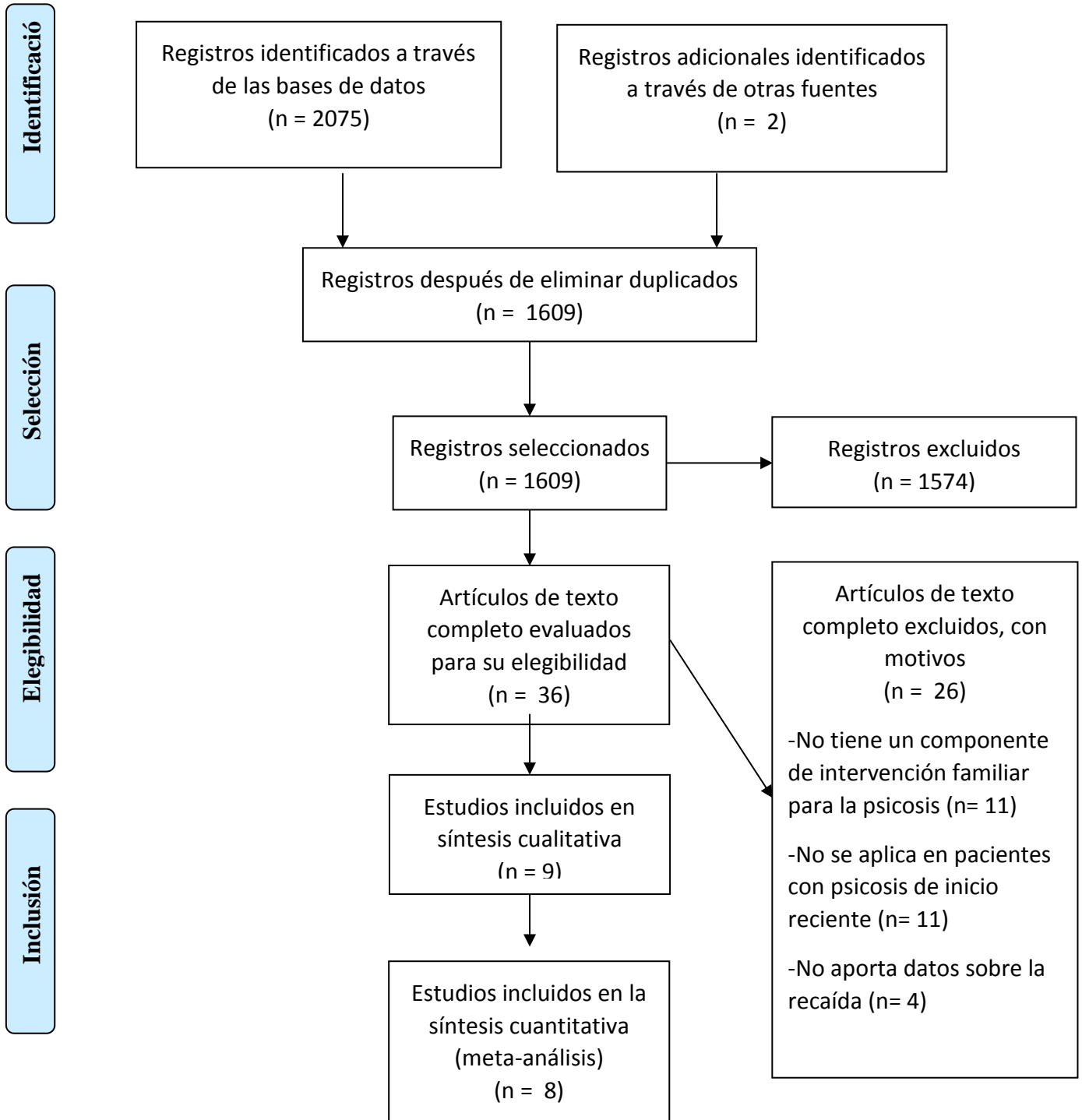
**Tabla 2: Tasas de recaída en los estudios incluidos en el meta-análisis**

Estudio	Nº De participantes (IF*/GC*)	Definición de recaída	Tasas de recaída (total / %)	Descenso de la recaída
Goldstein et al. (1978)	IF: 52 GC:52	I Re-hospitalización	IF: 0/52 (0%) GC:25/52 (48%)	Significativo
Zhang et al. (1994)	IF: 32 GC: 31	I Re-hospitalización	IF: 5/32 (15,4%) GC: 17/31 (53,8%)	Significativo
Linszent et al. (1996)	IF: 37 GC: 39	La recaída se definió como: (i) recurrencia o exacerbación de los síntomas psicóticos; (ii) un aumento significativo en la medicación antipsicótica; y (iii) síntomas psicóticos que persisten al menos 1 semana (los tres criterios tenían que estar presentes).	IF: 10/37 (27%) GC: 18/39 (50%)	No significativo
Leavey et al. (2004)	IF: 57 GC: 49	I Admisión al hospital	IF: 6/57 (10,52%) GC: 6/49 (12,24%)	No significativo
Gleeson et al. (2010; 2013)	IF: 30 GC: 30	Aumento de calificaciones de 3 (bajo) o menos a puntuaciones de 6 o 7 (grave) en los ítems (alucinaciones, contenido de pensamiento inusual y desorganización conceptual) de la escala BPRS*.	IF: 9/30 (30%) GC: 13/30 (43,3%)	No significativo
Palma-Sevillano et al. (2011)	IF: 21 GC:13	La recaída incluye más de uno de los siguientes servicios de atención médica: ingresos hospitalarios (y duración de los ingresos), admisión ambulatoria y exacerbación de síntomas.	IF: 4/21 (19%) GC: 9/13 (69,2%)	No significativo
Calvo et al. (2014/2015)	IF: 27 GC: 25	I Re-hospitalización o I visita a los servicios de urgencia.	IF: 4/27 (13%) GC: 12/25(50%)	No significativo
Chien et al. (2016)	IF: 56 GC: 56	I Re-hospitalización.	IF: 18/56 (32,5%) GC: 23/56 (40%)	No significativo

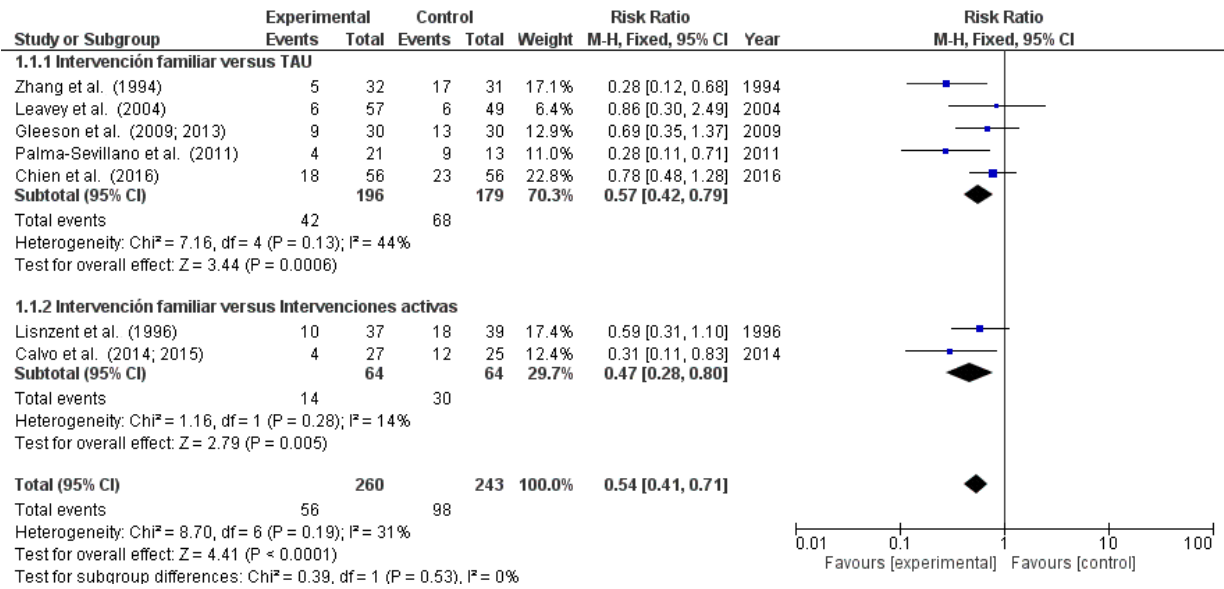
BPRS: escala Brief Psychiatric Rating Scale; GC: grupo de comparación; IF: Intervención familiar.

## 8- FIGURAS.

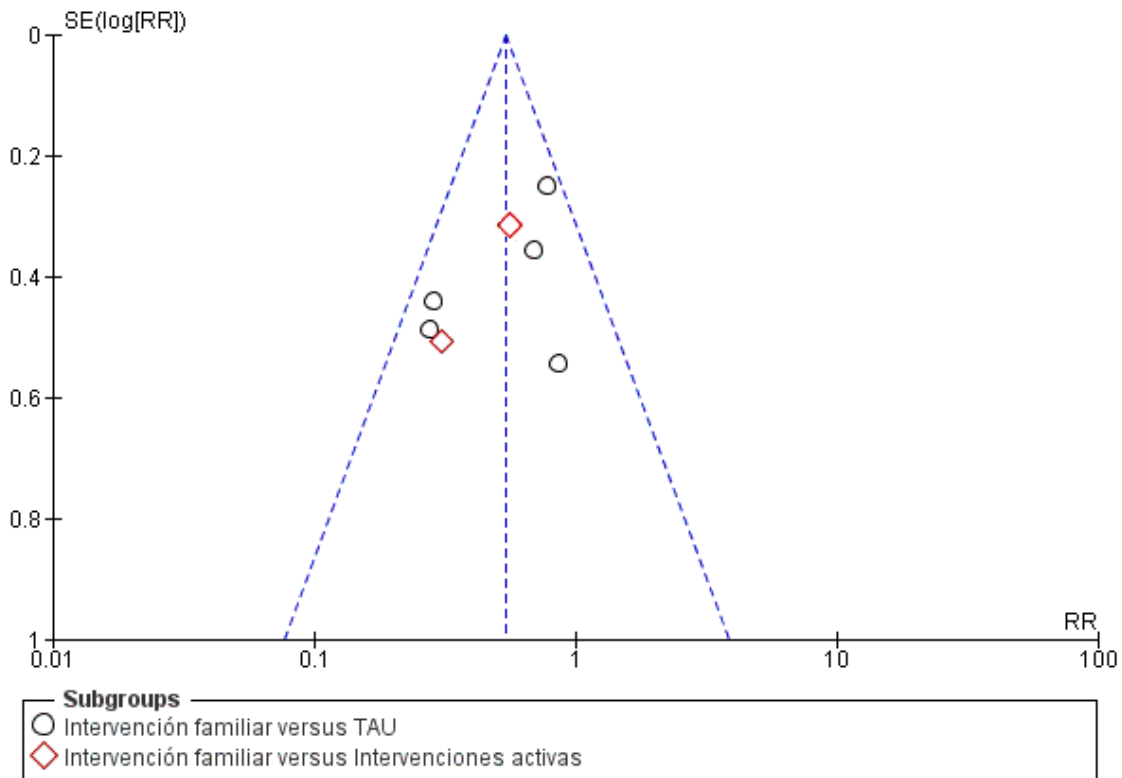
Figura 1: Proceso de selección de estudios.



**Figura 2: Riesgo de recaída en pacientes con psicosis de inicio reciente.<sup>1</sup>**



**Figura 3: Gráfico de embudo de los estudios incluidos en el meta-análisis.**

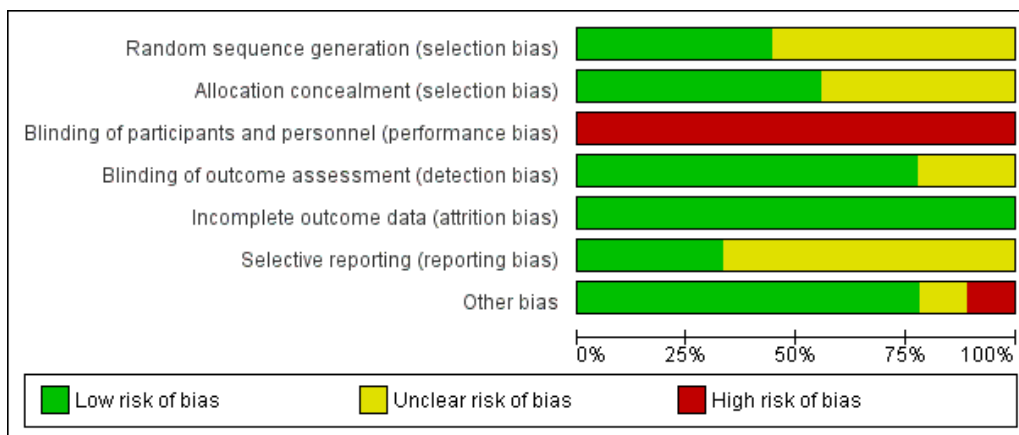


<sup>1</sup> CI: intervalo de confianza; Events: número de recaídas; M-H,Fixed: Mantel-Haenszel Modelo de efectos fijos; TAU: treatment as usual; Total: tamaño del grupo.

**Figura 4:** Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.<sup>2</sup>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Goldstein et al. (1978)	?	?	-	+	+	?	+
Zhang et al. (1994)	?	?	-	+	+	?	-
Lisnzent et al. (1996)	+	?	-	+	+	+	+
Leavey et al. (2004)	?	+	-	+	+	?	+
Gleeson et al. (2009, 2013)	?	+	-	+	+	?	+
Palma-Sevillano et al. (2011)	+	+	-	?	+	+	+
Chien et al. (2013)	?	+	-	+	+	?	?
Calvo et al. (2014, 2015)	+	?	-	+	+	?	+
Chien et al. (2016)	+	+	-	?	+	+	+

**Figura 5:** Gráfico del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.<sup>3</sup>



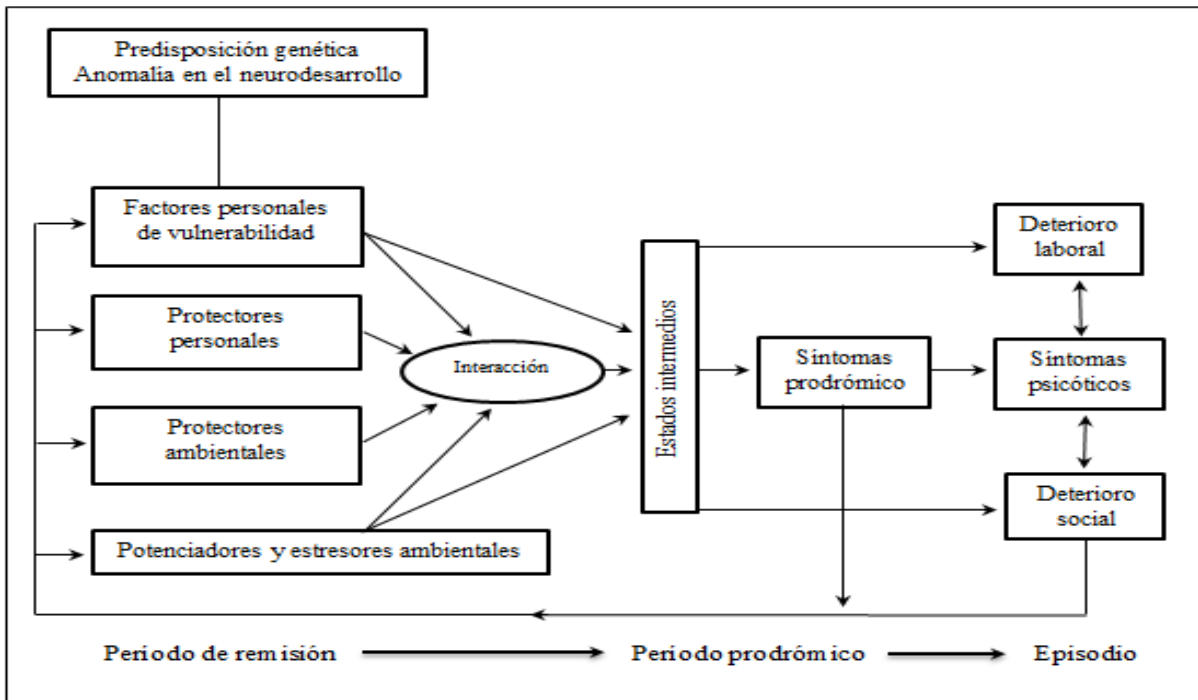
<sup>2</sup> Color Amarillo: Riesgo de sesgo “poco claro”; Color Rojo: “Alto” riesgo de sesgo; Color Verde: “Bajo” riesgo de sesgo; Adaptado de: Higgins et al., (2011)

<sup>3</sup> Adaptado de: Higgins et al., (2011)

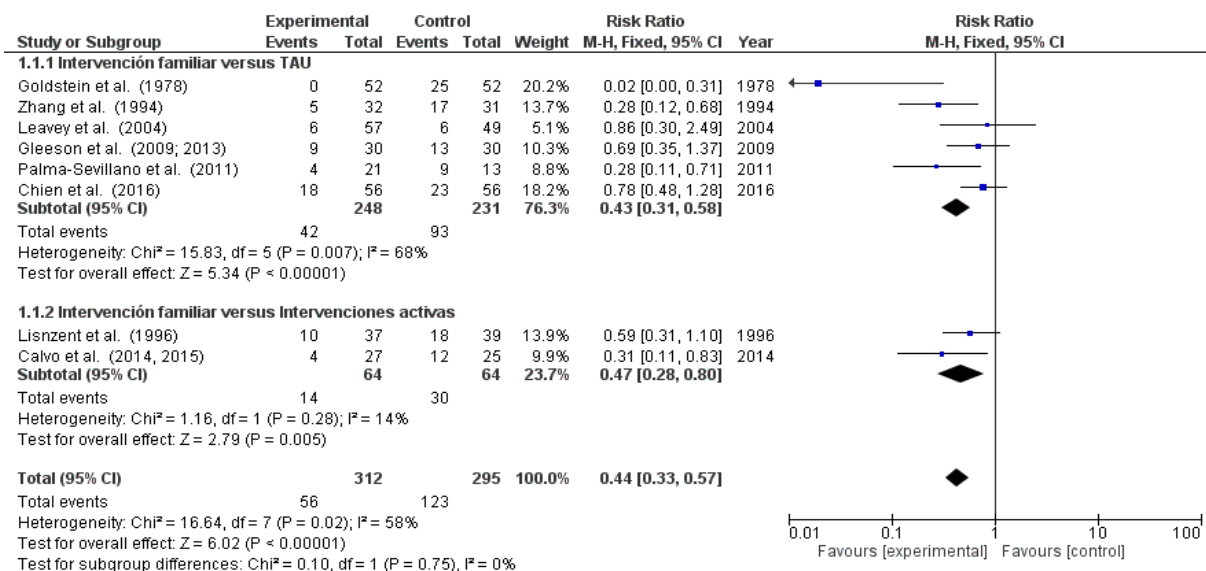


## 9- ANEXOS.

### Anexo 1: Modelo de vulnerabilidad a la psicosis.<sup>4</sup>



### Anexo 2: Heterogeneidad tras análisis de sensibilidad.<sup>5</sup>



<sup>4</sup> Recuperado de: Perona et al., (2003)

<sup>5</sup> CI: intervalo de confianza; Events: número de recaídas; M-H,Fixed: Mantel-Haenszel Modelo de efectos fijos; TAU: treatment as usual; Total: tamaño del grupo.

**Anexo 3: Estudios excluidos durante la fase de acceso a texto completo con razones de exclusión.**

Estudio*	Razones de exclusión
Falloon et al. (1982)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
Vaughan et al. (1992)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
De Giacomo et al. (1997)	No aporta datos sobre las tasas de recaída
Barrowclough et al. (2001)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
Muela et al. (2001)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
McGorry et al. (2002)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
Lenior et al. (2002)	Estudio de seguimiento de Linszen et al. (1996)
Ran et al. (2003)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
Gumley et al. (2003)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente.
Chien et al. (2004)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
Tarrier et al. (2004)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
Startup et al. (2004)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
Bechdolf et al. (2004)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
Thorup et al. (2006)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
So et al. (2006)	No aporta datos sobre las tasas de recaída
Carra et al. (2007)	Pacientes Sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
Chien et al. (2007)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
Garety et al. (2008)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
Letconte et al. (2008)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
Jackson et al. (2008)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
O'Brien et al. (2009)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente
Breitborde et al. (2011)	No aporta datos sobre las tasas de recaída
Smeerdijk et al. (2012)	Sin componente de intervención familiar para la psicosis
McCann et al. (2014)	No aporta datos sobre las tasas de recaída
Milkowitz et al. (2014)	Pacientes sin diagnóstico de psicosis de inicio reciente

\*Solo autor principal.

## 9.1 Referencias adicionales.

- Barrowclough, C., Haddock, G., TARRIER, N., Lewis, S. W., Moring, J., O'Brien, R., y McGovern, J. (2001). Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1706-1713.
- Bechdolf, A., Veith, V., Schwarzer, D., Schormann, M., Stamm, E., Janssen, B., y Klosterkötter, J. (2005). Cognitive-behavioral therapy in the pre-psychotic phase: an exploratory study. *Psychiatry research*, 136(2), 251-255.
- Breitborde, N. J., Moreno, F. A., Mai-Dixon, N., Peterson, R., Durst, L., Bernstein, B., y McFarlane, W. R. (2011). Multifamily group psychoeducation and cognitive remediation for first-episode psychosis: a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*, 11(1), 9.
- Carrà, G., Montomoli, C., Clerici, M., y Cazzullo, C. L. (2007). Family interventions for schizophrenia in Italy: randomized controlled trial. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 257(1), 23.
- Chien, W. T., Norman, I., y Thompson, D. R. (2004). A randomized controlled trial of a mutual support group for family caregivers of patients with schizophrenia. *International journal of nursing studies*, 41(6), 637-649.
- De Giacomo, P., Pierri, G., Rugiu, A. S., Buonsante, M., Vadrucchio, F., y Zavoiani, L. (1997). Schizophrenia: a study comparing a family therapy group following a paradoxical model plus psychodrugs and a group treated by the conventional clinical approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(3), 183-188.
- Drake, R. J., Day, C. J., Picucci, R., Warburton, J., Larkin, W., Husain, N., y Marshall, M. (2014). A naturalistic, randomized, controlled trial combining cognitive remediation with cognitive-behavioural therapy after first-episode non-affective psychosis. *Psychological Medicine*, 44(9), 1889-1899.
- Garety, P. A., Fowler, D. G., Freeman, D., Bebbington, P., Dunn, G., y Kulpers, E. (2008). Cognitive-behavioral therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: Randomized controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 192, 412-423.
- Gumley, A., O'GRADY, M., McNay, L., Reilly, J., Power, K., y Norrie, J. (2003). Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12-month randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy. *Psychological medicine*, 33(3), 419-431.
- Jackson, H. J., McGorry, P. D., Killackey, E., Bendall, S., Allott, K., Dudgeon, P., y Harrigan, S. (2008). Acute-phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus Befriending for first-episode psychosis: the ACE project. *Psychological medicine*, 38(5), 725-735.
- Lenior, M. E., Dingemans, P. M., Schene, A. H., Hart, A. A., y Linszen, D. H. (2002). The course of parental expressed emotion and psychotic episodes after family

intervention in recent-onset schizophrenia. A longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 57, 183-190.

Lecomte T, Leclerc C, Corbiec M, Wykes T, Wallace CJ., y Spidel A (2008). Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *Journal of Nervous and Mental Disease* 196, 866–875.

McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., y Adlard, S. (2002). Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Archives of general psychiatry*, 59(10), 921-928.

Miklowitz, D. J., O'Brien, M. P., Schlosser, D. A., Addington, J., Candan, K. A., Marshall, C., y Friedman-Yakoobian, M. (2014). Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(8), 848-858.

Muela Martínez, J. A., y Godoy García, J. F. (2001). Programa de intervención familiar en esquizofrenia. Dos años de seguimiento del Estudio de Andalucía. *Apuntes de Psicología*, 19(3), 421-430.

O'Brien, M. P., Zinberg, J. L., Ho, L., Rudd, A., Kopelowicz, A., Daley, M., y Cannon, T. D. (2009). Family problem solving interactions and 6-month symptomatic and functional outcomes in youth at ultra-high risk for psychosis and with recent onset psychotic symptoms: a longitudinal study. *Schizophrenia research*, 107(2), 198-205.

Ran, M. S., Xiang, M. Z., Chan, C. L. W., Leff, J., Simpson, P., Huang, M. S., y Li, S. G. (2003). Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing schizophrenia. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 38(2), 69-75.

Smeerdijk, M., Keet, R., Dekker, N., van Raaij, B., Krikke, M., Koeter, M., y Linszen, D. (2012). Motivational interviewing and interaction skills training for parents to change cannabis use in young adults with recent-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 42(8), 1627-1636.

So, H. W., Chen, E. Y. H., Chan, R. C. K., Wong, C. W., Hung, S. F., Chung, D. W. S., y Chan, C. L. W. (2006). Efficacy of a brief intervention for carers of people with first-episode psychosis: A waiting list controlled study. *Hong Kong Journal of Psychiatry*, 16, 92–100.

Startup, M., Jackson, M. C., y Bendix, S. (2004). North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. *Psychological medicine*, 34(3), 413-422.

Tarrier, N., Lewis, S., Haddock, G., Bentall, R., Drake, R., Kinderman, P., y Benn, A. (2004). Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia: 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 184(3), 231-239.

- Thorup, A., Petersen, L., Jeppesen, P., Øhlenschläger, J., Christensen, T., Krarup, G., y Nordentoft, M. (2006). Social network among young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 41(10), 761-770.
- Vaughan, K., Doyle, M., McConaghy, N., Blaszczyński, A., Fox, A., y Tarrier, N. (1992). The Sydney intervention trial: a controlled trial of relatives' counselling to reduce schizophrenic relapse. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 27(1), 16-21.