

Evaluación de los programas de intervención temprana en psicosis dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y MEDICAMENTOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Generalitat
de Catalunya Salut/



Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Evaluación de los programas de intervención temprana en psicosis dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos de Salud



Generalitat
de Catalunya

Salut/



Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Evaluación de los programas de intervención temprana en psicosis dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes / Laura Llinàs Mallol, Lúcia Blanco Silvente, Ana Barajas Vélez, Esther Lobo Polidano, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa María Vivanco Hidalgo. — Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2023.—288 p; 24 cm.— (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

1. Psicosis 2. Atención sanitaria 3. Adolescentes 4. Jóvenes

I. España. Ministerio de Sanidad. II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Este documento ha sido realizado por AQUAS en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe:

Llinàs-Mallol, L; Blanco Silvente, L; Barajas Vélez, A; Lobo Polidano, E; Estrada Sabadell, MD y Vivanco-Hidalgo, RM. Evaluación de los programas de intervención temprana en psicosis dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2023 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Maquetación: Lluís Ráfols Ribas

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: en tramitación

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información preliminar

Autoría

Laura Llinàs Mallol. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Lídia Blanco Silvente. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Ana Barajas Vélez. Psicologia, Les Corts Centre d'Higiene Mental, Barcelona, Catalunya. Departament de Psicologia Clínica i de la Salut, Facultat de Psicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Catalunya. Pla Serra Hünter, Generalitat de Catalunya.

Esther Lobo Polidano. Psiquiatria, Servicio de Salud Mental y Adicciones, Badalona Serveis Assistencials, Badalona, Catalunya.

Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España.

Rosa Maria Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Otros participantes

Roland Pastells Peiró. Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut.

Juan Miguel García Moncho. Priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en psicosis en España (objetivo específico 4). Psiquiatria, Programa Terapéutico de Primeros Episodios Psicóticos, Hospital Francesc de Borja de Gandía, Gandía, Comunidad Valenciana.

María Mayoral Aragón. Priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en psicosis en España (objetivo específico 4). Psicología clínica, Programa de Intervención en Psicosis Adolescente (PIENSA), Instituto de Psiquiatria y Salud Mental del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Comunidad de Madrid.

María Otero Larrea. Priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en psicosis en España (objetivo específico 4). Psicología clínica, Programa de Salud Mental Primeros Episodios de Navarra, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Comunidad Foral de Navarra.

Antoni Serrano Blanco. Priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en psicosis en España (objetivo específico 4). Psiquiatría, Direcció de Salut Mental, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Cataluña.

Óscar Vallina Fernández. Priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en psicosis en España (objetivo específico 4). Psicología, Programa de Intervención Temprana en Psicosis de Cantabria, Cantabria.

Coordinación

- **Supervisión metodológica: Maria-Dolors Estrada Sabadell.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España.
- **Supervisión científica: Rosa Maria Vivanco Hidalgo.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.
- **Coordinación técnico-administrativa: Lúdia Blanco Silvente** (hasta noviembre 2021) y **Roland Pastells Peiró** (desde noviembre 2021). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Agradecimientos

El equipo autor agradece a los siguientes profesionales de AQuAS su participación en el presente informe: a Xavier García Cuscó y a Mireia Espallargues Carreras por su participación en la elaboración del protocolo de estudio; a Garazi Carrillo Aguirre y a Helena Bentué Jiménez por su colaboración en la organización de las tareas relacionadas con la priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España (objetivo específico 4) por parte de un grupo de expertos clínicos; y a Antoni Parada por su participación en la búsqueda bibliográfica exploratoria.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) agradece a Rafael Segarra Echevarría (Psiquiatría, Hospital Universitario Cruces, Bizkaia, País Vasco) y Lluís Lalucat Jo (Grup CHM Salut Mental, Barcelona, Cataluña) su colaboración y los comentarios aportados.

Declaración de conflictos de interés

Las autoras, colaboradores y colaboradoras en la priorización de variables de resultado y los revisores y revisoras externos del presente informe declaran no tener conflictos de interés relacionados con el tema objeto de evaluación que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

ABREVIATURAS	13
RESUMEN EJECUTIVO	17
RESUM EXECUTIU	21
EXECUTIVE SUMMARY	25
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	29
I. INTRODUCCIÓN	31
I.1 Descripción del problema de salud	31
I.1.1 ¿Qué son los trastornos psicóticos?	31
I.1.2 Evolución natural de los trastornos psicóticos	32
I.1.3 Factores de riesgo en el desarrollo de trastornos psicóticos	34
I.1.4 Manejo diagnóstico y terapéutico de los trastornos psicóticos	35
I.1.5 Impacto social y económico de los trastornos psicóticos	39
I.2 Descripción y características técnicas de la tecnología	43
I.2.1 Los programas de intervención temprana en trastornos psicóticos (ITP)	43
I.2.2 Estado de los programas de ITP	44
I.2.3 Beneficios y riesgos de los programas de ITP	49
I.2.4 Elementos clave para el establecimiento de un programa de ITP	50

II. METODOLOGÍA	53
II.1 Criterios de selección de estudios	53
II.2 Estrategia de la búsqueda bibliográfica	57
II.3 Extracción de los datos y síntesis de la evidencia	58
II.4 Valoración de la calidad y el riesgo de sesgo de la evidencia	59
II.5 Desarrollo de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España	61
II.5.1 Identificación de indicadores	61
II.5.2 Selección de indicadores	61
II.5.3 Priorización de indicadores	62
II.5.4 Definición de indicadores	63
II.6 Análisis descriptivo del impacto hospitalario de los trastornos psicóticos	64
III. RESULTADOS	65
III.1 Descripción de la evidencia disponible para evaluar los programas de ITP	65
III.1.1 Resultados de la búsqueda	65
III.1.2 Descripción y calidad de los estudios seleccionados	67
III.2 Resultados sobre la efectividad clínica de los programas de ITP en comparación con la atención habitual	100
III.2.1 Cribado de casos por parte del programa de ITP	100
III.2.2 Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	101
III.3 Resultados del impacto económico de los programas de ITP en comparación con la atención habitual	121
III.3.1 Coste-efectividad de los programas de ITP	121
III.3.2 Otras medidas de evaluación económica	123
III.4 Resultados del impacto social y organizativo de los programas de ITP en comparación con la atención habitual	125
III.4.1 Impacto social	125
III.4.2 Impacto organizativo	128
III.5 Estudios en marcha sobre la evaluación de los programas de ITP	132

III.6 Propuesta de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en trastornos psicóticos en España	134
IV. DISCUSIÓN	141
IV.1 Cuestiones metodológicas	141
IV.1.1 Potenciales pérdidas de información debidas al criterio de selección de los estudios	142
IV.1.2 Limitaciones del método de síntesis empleado	143
IV.1.3 Calidad y riesgo de sesgo de la evidencia científica disponible	143
IV.1.4 Limitaciones del análisis de la efectividad clínica de los programas de ITP	144
IV.1.5 Limitaciones del análisis del impacto económico, social y organizativo de los programas de ITP	145
IV.2 Efectividad clínica de los programas de ITP	145
IV.3 Consideraciones de la implementación, aspectos económicos, sociales y organizativos	154
IV.4 Lagunas de conocimiento	157
IV.5 Aplicabilidad de los programas de ITP	159
IV.6 Indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en trastornos psicóticos en España	160
V. CONCLUSIONES Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA	163
REFERENCIAS	167
ANEXOS	179
1. Definición de las escalas clínicas de valoración	179
1.1 Escalas de valoración psiquiátrica	179
1.2 Escalas de valoración funcional	180
2. Búsqueda bibliográfica	182
2.1 Estrategia de la búsqueda bibliográfica	182

2.2 Publicaciones excluidas tras lectura a texto completo	185
3. Indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en trastornos psicóticos en España	214
3.1 Identificación de indicadores	214
3.2 Selección de indicadores	215
3.3 Priorización de indicadores	216
3.4 Definición de indicadores	224
4. Análisis del impacto hospitalario de los trastornos psicóticos	247
5. Distribución de los estudios incluidos en el informe según dimensiones, desenlaces y subdesenlaces	248
6. Valoración de la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos	253
6.1 Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas	253
6.2 Valoración del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados	254
6.3 Valoración del riesgo de sesgo de los estudios observacionales	262
7. Características de los estudios de diseño ECA incluidos	281
8. Características de los estudios observacionales incluidos	283
9. Características de los estudios de evaluación económica incluidos	285
10. Descripción de estudios no incluidos en la evaluación de los programas de ITP	286

Abreviaturas

AGS: área de gestión sanitaria

APA: *American Psychiatric Association*

BLIPS: *brief limited intermittent psychotic symptoms*

BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*

CARE: *Cognitive Assessment and Risk Evaluation Program*, San Diego, EE.UU.

CAS: unidades comunitarias de tratamiento de adicciones

CCAA: comunidades autónomas de España

CEI: coste-efectividad incremental

CI: confidence interval

CPAF: Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación

CIE-10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión, edición española

CRUPEP: Programa de Primeros Episodios Psicóticos del Hospital de Cruces, País Vasco, España

DAT: *duration of active psychotic symptoms after commencing treatment*

DE: desviación estándar

DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, cuarta edición

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edición

DUI: *duration of untreated illness*

DUP: *duration of untreated psychosis*

EASY: *Early Assessment Services for Young People with Psychosis*, Hong Kong

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EE. UU.: Estados Unidos de América

EMAR: estado mental de alto riesgo

EMD: *estimated mean difference*

EPPIC: *Early Psychosis Prevention & Intervention Centre*, Australia

ETS: evaluación de tecnologías sanitarias

FEPP: *The First-Episode and Early Psychosis Program*, Boston, EE.UU.

FLC: Fichas de Lectura Crítica

GEE: *generalized estimating equations*

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

IEPA: *International Early Psychosis Association* (actualmente, *Early Intervention in Mental Health*)

INE: Instituto Nacional de Estadística (España)

IPPIR: Unidad de intervención precoz en la psicosis de inicio reciente, Madrid, España

ITP: intervención temprana en psicosis

ITPc: programa de ITP completo

ITPCan: Programa de Intervención Temprana en Psicosis de Cantabria, España

ITPp: programa de ITP parcial

MA: metaanálisis

MD: *mean difference*

N/D: no disponible

NHS: *National Health Service*, Reino Unido

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*, Reino Unido

OR: *odds ratio*

OMS: Organización Mundial de la Salud

P3: Programa de Prevención de Psicosis, Cantabria, España

PACE: *Personal Assessment and Crisis Evaluation*, Australia

PAFIP: Programa Asistencial para las Fases Iniciales de la Psicosis, Cantabria, España

PAE-TPI: Programa de Atención Específica a las personas con Trastornos Psicóticos Incipientes, Cataluña, España

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*

PE: parámetro estimado

PEPP: *Prevention and Early Intervention Programme for Psychoses*, Ontario, Canadá

PEP: primer episodio psicótico

PICO-D: población, intervención, comparador, outcomes o desenlaces y diseño

PIENSA: Programa de Intervención en Psicosis Adolescente, Madrid, España

PIFIP: Programa de Intervención en las Fases Iniciales de las Psicosis, Cuenca, España

PIPE: Programa de Intervención en Primeros Episodios, Cádiz, España

PITP: Programa de Intervención Temprana en Psicosis, Málaga, España

PTEP: Programa Tratamiento de Primeros Episodios Psicóticos, C. Valenciana, España

RAE-CMBD: Registro de Actividad de Atención Especializada, España

RAISE: *Recovery After Initial Schizophrenia Episode*, EE. UU.

RoB 2.0: instrumento Risk of Bias in Randomised Trials, Cochrane

ROBINS-I: instrumento *Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions*, Cochrane

RR: *risk ratio*

RS: revisiones sistemáticas

RSMA: revisiones sistemáticas y metaanálisis

RSMB: Red de Salud Mental de Bizkaia, País Vasco, España

SANS: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*

SAPS: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*

SMD: *standardized mean difference*

SMR: *standardized mortality ratio*

SNS: Sistema Nacional de Salud, España

TAU: tratamiento convencional (treatment as usual)

TIPS: *Early Treatment and Identification of Psychosis*, Dinamarca y Noruega

TPI: trastorno psicótico incipiente

UAT IC: Unidad de Atención Temprana Integrada y Comunitaria, Madrid, España

UGC: unidad de gestión clínica

USM: unidades de salud mental de adultos

USMIJ: unidades de salud mental infanto-juvenil

WHOQOL: *World Health Organization Quality of Life*

WHODAS: *World Health Organization Disability Assessment Schedule*

Resumen ejecutivo

Antecedentes/Introducción

Los trastornos psicóticos son un conjunto de trastornos mentales caracterizados por la alteración significativa del pensamiento y la percepción del paciente y, en consecuencia, de su conducta y estado de ánimo. Por ello, suponen una ingente carga sanitaria, social, económica y de sufrimiento humano. En una proporción prominente de pacientes, el debut del trastorno se sitúa antes de los 35 años de edad. Los primeros programas de intervención temprana en psicosis (ITP) se desarrollaron en la década de 1990 y tienen como objetivo la detección e intervención precoz en las primeras fases de los trastornos psicóticos, para impedir o limitar el potencial deterioro funcional del paciente y mejorar su pronóstico. Sin embargo, su nivel de implementación es desigual tanto a nivel mundial, como a nivel europeo y español.

El objetivo de este informe de evaluación de tecnologías sanitarias ha sido la evaluación de los programas de ITP dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes (entre 14 y 35 años), con un estado mental de alto riesgo (EMAR), un primer episodio psicótico (PEP) o en la fase de recuperación tras un PEP. El comparador ha sido la atención habitual a los trastornos psicóticos, clásicamente más dirigida a reducir la discapacidad y prevenir las recaídas del trastorno. El primer objetivo ha sido la evaluación de la efectividad clínica de los programas de ITP. El segundo y tercer objetivo han evaluado los aspectos económicos, sociales y organizativos de la intervención. El cuarto objetivo se ha propuesto definir indicadores para la evaluación de la implementación de los programas de ITP dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Metodología

Para los tres primeros objetivos se ha realizado una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con la metodología de la colaboración Cochrane y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA. La población definida han sido pacientes de entre 14 y 35 años, con EMAR, un PEP o en fase de recuperación tras un PEP. La intervención evaluada ha sido un programa de ITP que incluyera la detección, diagnóstico y tratamiento de pacientes de la población referida. El comparador evaluado ha consistido en cualquier

procedimiento de atención habitual al trastorno psicótico, sin dedicación específica al mismo, o que incluyera la derivación a un programa de ITP. Se han considerado desenlaces de efectividad clínica –incluye eficacia y seguridad–, aspectos económicos, sociales y organizativos. La búsqueda bibliográfica se hizo en marzo de 2021, se actualizó en mayo de 2022 y ha incluido la consulta de las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Scopus, PsycInfo, Epistemonikos y Web of Science. Se ha analizado la calidad de la evidencia mediante la herramienta AMSTAR-2 y las Fichas de Lectura Crítica de Osteba, y el riesgo de sesgo de los estudios mediante los instrumentos RoB 2.0 y ROBINS-I (Cochrane), según el diseño del estudio a valorar.

Para el cuarto objetivo, se ha realizado un proceso de identificación de indicadores mediante una revisión no sistemática de la literatura. Profesionales de programas de ITP españoles han seleccionado los indicadores identificados y, a continuación, se han priorizado los indicadores seleccionados mediante el diseño de una fórmula de priorización específica.

Resultados

La búsqueda bibliográfica diseñada para los tres primeros objetivos ha aportado un total de 3056 referencias. Se han incluido 28 publicaciones correspondientes a 18 estudios. Tres estudios solo han aportado resultados de efectividad clínica, y otros tres, solo de impacto económico. Los doce estudios restantes han comunicado datos de, como mínimo, dos objetivos del presente informe. Se ha incluido una revisión sistemática y metaanálisis de confianza alta, seis estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA) y riesgo de sesgo alto, ocho estudios observacionales con riesgo de sesgo moderado o grave, y tres estudios de evaluación económica de calidad media o alta.

En condiciones ideales, los programas de ITP se han mostrado más eficaces que la atención convencional en la reducción de la sintomatología psicótica y promoviendo la remisión sintomática, el cumplimiento del tratamiento y la satisfacción de pacientes y familiares. No se ha demostrado mayor eficacia de la intervención en la mejora de la funcionalidad global, la calidad de vida y la recuperación de los pacientes, ni en la reducción de recaídas, de la duración de la psicosis sin tratar, las tentativas autolíticas, los suicidios consumados y los ingresos hospitalarios. En condiciones de práctica clínica habitual, los programas de ITP se han mostrado más efectivos en la reducción de la sintomatología psicótica, las tentativas autolíticas, los suicidios consumados y los ingresos hospitalarios, y promoviendo la recuperación de los pacientes. No se ha objetivado una mayor efectividad clínica de la intervención en la reducción de la duración de la psicosis sin tratar y los síntomas depresivos, ni en la mejora de la funcionalidad global y la calidad

de vida. La intervención se ha mostrado coste-efectiva y ha minimizado los costes del tratamiento. Los programas de ITP no han mostrado un impacto significativo a nivel social, pero se han mostrado eficaces aumentando la vinculación de los pacientes al tratamiento. La limitación más relevante ha sido la ausencia de publicaciones científicas de programas de ITP españoles.

Tras la identificación y selección, se recopilaron un total de 49 indicadores de estructura, proceso y resultado, correspondientes a las cuatro dimensiones evaluadas por el presente informe. Se diseñó una fórmula de priorización con los siguientes componentes: evidencia publicada, utilización del indicador en algún programa de ITP español, puntuación de los profesionales de ITP y priorización otorgada por las expertas clínicas. Finalmente, se han priorizado y definido un total de 22 indicadores.

Conclusiones

En conclusión, los programas de ITP se han mostrado más eficaces y/o efectivos que la atención convencional en la reducción de la sintomatología psicótica, las tentativas autolíticas, los suicidios consumados y los ingresos hospitalarios, además de promover la remisión sintomática, la recuperación, el cumplimiento del tratamiento prescrito y la satisfacción de pacientes y familiares. La intervención ha sido coste-efectiva y ha aumentado la vinculación de los pacientes al tratamiento. No se ha determinado ningún impacto social de la intervención evaluada. Además, se han priorizado y definido 22 indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en el SNS. Como líneas de investigación futura, se propone la realización de un estudio ECA a nivel nacional y el establecimiento de un grupo de trabajo para el diseño de un programa de ITP integrado en el SNS.

Resum executiu

Antecedents/Introducció

Els trastorns psicòtics són un conjunt de trastorns mentals que es caracteritzen per l'alteració significativa del pensament i la percepció del pacient i, a conseqüència d'aquest fet, de la seva conducta i estat d'ànim. Per aquest motiu comporten una elevada càrrega sanitària, social, econòmica i de patiment humà. Els trastorns psicòtics debuten abans dels 35 anys en una proporció molt significativa dels pacients. Els primers programes d'intervenció precoç en psicosi (IPP) es van desenvolupar la dècada de 1990 i tenen com a principal objectiu la detecció i intervenció precoç durant les primeres fases dels trastorns psicòtics, per tal d'evitar o limitar el potencial deteriorament funcional dels pacients i millorar el seu pronòstic. No obstant això, el seu nivell d'implementació és desigual tant a escala mundial, com a escala europea i espanyola.

L'objectiu d'aquest informe d'avaluació de tecnologies sanitàries ha sigut l'avaluació de programes d'IPP dirigits a adolescents i adults joves (entre 14 i 35 anys) amb un estat mental d'alt risc (EMAR), un primer episodi psicòtic (PEP) o en fase de recuperació després d'un PEP. El comparador ha sigut l'atenció convencional als trastorns psicòtics, clàssicament més dirigida a reduir la discapacitat i evitar les recaigudes del trastorn. El primer objectiu ha sigut l'avaluació de l'efectivitat clínica dels programes d'IPP. El segon i tercer objectiu han versat sobre els aspectes econòmics, socials i organitzatius de la intervenció. El quart objectiu s'ha proposat definir indicadors per a l'avaluació de la implementació dels programes d'IPP dins el Sistema Nacional de Salut (SNS).

Metodologia

Per donar resposta als tres primers objectius s'ha realitzat una revisió sistemàtica de la literatura d'acord amb la metodologia Cochrane i seguint les directrius de la declaració PRISMA. La població d'estudi han sigut pacients d'entre 14 i 35 anys amb EMAR, PEP o en fase de recuperació després d'un PEP. La intervenció avaluada ha sigut un programa d'IPP que inclogués la detecció, el diagnòstic i el tractament de pacients de la població referida. El comparador avaluat ha consistit en qualsevol procediment d'atenció habitual al trastorn psicòtic, sense dedicació específica al mateix, o que inclogués la derivació a un programa d'IPP. S'han considerat desenllaços

d'efectivitat clínica –incloent eficàcia i seguretat–, aspectes econòmics, socials i organitzatius. La cerca bibliogràfica es va dur a terme el mes de març de 2021, es va actualitzar el mes de maig de 2022 i ha inclòs la consulta a les bases de dades PubMed, Cochrane Library, PsycInfo, Epistemonikos i Web of Science. S'ha analitzat la qualitat de l'evidència mitjançant l'eina AMSTAR-2 i les Fichas de Lectura Crítica d'Osteba, i el risc de biaix dels estudis mitjançant les eines RoB 2.0 i ROBINS-I (Cochrane), segons el disseny de l'estudi a avaluar.

Pel quart objectiu s'ha realitzat un procés d'identificació dels indicadors mitjançant una revisió no sistemàtica de la literatura. Professionals de diversos programes d'IPP espanyols han seleccionat els indicadors identificats i a continuació s'han prioritzat els indicadors seleccionats mitjançant el disseny d'una fórmula de priorització específica.

Resultats

La cerca bibliogràfica dissenyada pels tres primers objectius ha aportat un total de 3056 referències. S'han inclòs 28 publicacions corresponents a 18 estudis. Tres estudis només han aportat resultats d'efectivitat clínica i tres més només d'impacte econòmic. Els dotze estudis restants han presentat dades de, com a mínim, dos objectius del present informe. S'ha inclòs una revisió sistemàtica amb metaanàlisi d'alta confiança, sis estudis amb disseny d'assaig clínic aleatoritzat (ACA) i risc de biaix alt, vuit estudis observacionals amb risc de biaix moderat o greu i tres estudis d'avaluació econòmica de qualitat mitjana o alta.

En condicions ideals, els programes d'IPP s'han mostrat més eficaços que l'atenció convencional en la reducció de la simptomatologia psicòtica i assolint la remissió simptomàtica, el compliment del tractament i la satisfacció de pacients i familiars. No s'ha demostrat una major eficàcia de la intervenció en la millora de la funcionalitat global, la qualitat de vida i la recuperació dels pacients, ni en la reducció de recaigudes, temptatives autolítiques, suïcidis consumats, ingressos hospitalaris ni en la duració de la psicosi sense tractar. En condicions de pràctica clínica habitual, els programes d'IPP s'han mostrat més efectius en la reducció de la simptomatologia psicòtica, les temptatives autolítiques, els suïcidis consumats i els ingressos hospitalaris, a més de promoure la recuperació dels pacients. No s'ha determinat una major efectivitat clínica de la intervenció en la reducció de la duració de la psicosi sense tractar i els símptomes depressius, ni en la millora de la funcionalitat global i la qualitat de vida dels pacients. La intervenció ha sigut cost-efectiva i ha minimitzat els costos del tractament. Els programes d'IPP no han mostrat un impacte significatiu en l'àmbit social, però sí que s'han mostrat eficaços augmentant la vinculació dels pacients al tractament. La limitació més rellevant ha sigut l'absència de publicacions científiques de

programes d'IPP espanyols.

El procés d'identificació i selecció dels indicadors va permetre recopilar 49 indicadors d'estructura, procés i resultat corresponents a les quatre dimensions avaluades pel present informe. Es va dissenyar una fórmula de prioritització amb els següents components: evidència publicada, utilització de l'indicador per part d'algun programa d'IPP espanyol, puntuació dels professionals de programes d'IPP i prioritització de les expertes clíniques. Finalment, s'han prioritzat i definit un total de 22 indicadors.

Conclusions

En conclusió, els programes d'IPP s'han mostrat més eficaços i/o efectius que l'atenció convencional, reduint la simptomatologia psicòtica, les temptatives autolítiques, els suïcidis consumats i els ingressos hospitalaris, així com promovent la remissió simptomàtica, la recuperació, el compliment del tractament prescrit i la satisfacció de pacients i familiars. La intervenció ha sigut cost-efectiva i ha augmentat la vinculació dels pacients al tractament, però no se n'ha pogut determinar l'impacte social. També s'han prioritzat i definit 22 indicadors per a avaluar la implementació d'un programa d'IPP dins el SNS. Com a línies d'investigació futura, es proposa realitzar un estudi de disseny ACA a escala espanyola i la creació d'un grup de treball per al disseny d'un programa d'IPP integrat dins el SNS.

Executive summary

Background/Introduction

Psychotic disorders are a group of mental health disorders characterized by significant changes in thinking and perception and, as a consequence, in behaviour and state of mind. As a result, they represent an enormous health, social and economic burden, and cause great human suffering. In a significant proportion of patients, the onset of the disorder is before the age of 35. The first early intervention (EI) programmes for psychosis were developed in the 1990s, with the aim of detecting and intervening in the early stages of psychotic disorders to prevent or limit the patient's potential functional deterioration and improve prognosis. However, their implementation is uneven throughout the world, and at European and Spanish levels.

The objective of this health technology assessment (HTA) report was to evaluate EI services for adolescents and young adults (aged 14 to 35 years) with an at-risk mental state (ARMS), a first episode psychosis (FEP), or in recovery after a FEP. The comparator was usual care for psychotic disorders, which is classically more focused on reducing disability and preventing relapse. The first objective was to assess the clinical effectiveness of EI services. The second and third objectives assessed the economic, social, and organisational aspects of the EI services. The fourth objective was to define indicators to evaluate the implementation of EI services within the Spanish National Health System (SNS).

Methodology

For the first three objectives, a systematic review of the literature was carried out following the methodology of the Cochrane Collaboration and the guidelines of the PRISMA statement. The selected population included patients aged between 14 and 35 years, with ARMS, a FEP, or in recovery from a FEP. The evaluated intervention was an EI service that included the detection, diagnosis, and treatment of patients from the referred population. The evaluated comparator was any routine care procedure for psychotic disorders without a specific designation or including referral to an EI service. Clinical effectiveness outcomes -including efficacy and safety- as well as economic, social, and organisational aspects were assessed. The bibliographic search was conducted in March 2021 and updated in May 2022. The following databases were searched: PubMed, Cochrane Library, Scopus,

PsycInfo, Epistemonikos, and Web of Science. The quality of the evidence was analysed using the AMSTAR-2 tool and the Osteba Critical Reading Sheets, and the risk of bias of the studies was analysed using the RoB 2.0 and ROBINS-I (Cochrane) tools, according to the study design.

For the fourth objective, a non-systematic review of the literature was designed to identify indicators. Professionals from Spanish EI services selected the identified indicators, which were then prioritised by designing a specific prioritisation formula.

Results

The bibliographic search designed for the first three objectives yielded a total of 3,056 references. Twenty-eight publications corresponding to 18 studies were included. Three studies only provided results on clinical effectiveness, while another three only provided results on economic impact. The remaining 12 studies provided data for at least two outcomes in this report. This HTA report includes one high-confidence systematic review and meta-analysis, six randomized clinical trial (RCT) studies with a high risk of bias, eight observational studies with a moderate or high risk of bias, and three economic evaluation studies of moderate to high quality.

Under optimal conditions, EI services are more effective than conventional care in reducing psychotic symptoms and promoting symptomatic remission, adherence to treatment, and patient and family satisfaction. However, EI services did not improve patients' global functionality, quality of life, and recovery, nor did they reduce relapses, suicide attempts, successful suicides, hospital admissions, or the duration of untreated psychosis. Under normal clinical practice conditions, EI services are more effective in reducing psychotic symptoms, suicide attempts or successful suicides, hospital admissions, and promoting patient recovery. EI services did not reduce the duration of untreated psychosis and depressive symptoms, nor did they improve patient's global functionality and quality of life. The intervention is cost-effective and has minimised treatment costs. The EI services did not show a significant impact at the social level, but are effective in reducing patient disengagement from treatment. The most relevant limitation was the lack of scientific publications from Spanish EI services.

After the identification and selection, 49 structural, process, and outcome indicators were compiled, corresponding to the four dimensions evaluated in this report. A prioritisation formula was developed with the following components: published evidence, use of the indicator in a Spanish EI service, evaluation by EI service professionals, and prioritisation by clinical experts. This HTA report presents 22 prioritised indicators.

Conclusions

In conclusion, EI services are more efficient and/or effective than conventional care in reducing psychotic symptoms, suicide attempts, successful suicides, and hospital admissions, as well as promoting symptomatic remission, recovery, adherence to the prescribed treatment, and patient and family satisfaction. The intervention was cost-effective and reduced patient dropout. EI services had no social impact. In addition, this HTA report presents 22 indicators to evaluate the implementation of an EI service in the Spanish SNS. As future research directions, this HTA report suggests the development of a RCT study in Spain, together with the creation of a working group aimed to design an EI service integrated into the Spanish Health System.

Justificación y objetivos

Los trastornos psicóticos son un conjunto de trastornos mentales caracterizados por la alteración significativa de la percepción, el pensamiento, el estado de ánimo y la conducta del paciente. Estudios epidemiológicos a nivel europeo sitúan su debut antes de los 35 años en una de cada dos mujeres y en siete de cada diez hombres (1). Se consideran una de las primeras causas de discapacidad a nivel mundial y suponen una gran carga a nivel sanitario y social, así como en términos económicos y de sufrimiento humano (2). Los trastornos psicóticos comprenden habitualmente un total de cuatro fases (3). Las dos primeras son la fase premórbida o estado anterior al inicio de la sintomatología inespecífica y la fase prodrómica, el estadio de tiempo en que el paciente presenta sintomatología inespecífica, y que incluye el estado mental de alto riesgo (EMAR), considerado un estadio de alta vulnerabilidad de desarrollar un trastorno psicótico (4). La tercera fase –denominada fase aguda– es la fase en la cual se enmarca el primer episodio psicótico (PEP), dando comienzo a la sintomatología psicótica franca. Finalmente, tras la fase aguda, se extiende una cuarta fase denominada fase de recuperación o remisión, que incluye las posibles recaídas. Se considera que un abordaje específico antes y durante los cinco primeros años desde el inicio del PEP es clave para mejorar el pronóstico de los pacientes con trastornos psicóticos (3, 5).

Los programas de intervención temprana en psicosis (ITP) tienen como objetivo la detección e intervención precoz en las primeras fases de los trastornos psicóticos, mientras que la atención convencional está más clásicamente centrada en reducir la discapacidad y prevenir las recaídas de la fase de recuperación. En comparación con el tratamiento convencional, los programas de ITP, mediante una intervención más precoz, tienen como finalidad impedir o limitar el potencial deterioro funcional del paciente desde los primeros años del trastorno y mejorar su pronóstico (3). Aunque los primeros programas de ITP surgieron durante los años 90, su nivel de implementación es desigual a escala mundial y europea (6). En España, los programas de ITP surgieron a finales de la década de los 90 y su desarrollo dentro del territorio también es dispar (7).

El presente informe se planteó para evaluar la evidencia disponible sobre la efectividad clínica de los programas de ITP dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes, así como su impacto económico, social y organizativo. Asimismo, se propone definir indicadores para la evaluación de la implementación de los programas de ITP en España.

Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) ha sido

realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Los objetivos que se plantea este informe son:

Objetivo general: la evaluación de los programas de intervención temprana en psicosis dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes (entre 14 y 35 años) con estado mental de alto riesgo, un primer episodio psicótico o que se encuentren en fase de recuperación tras un primer episodio psicótico (período de cinco años posteriores), en comparación con la atención habitual.

- **Objetivo específico 1:** evaluar la efectividad clínica de los programas de ITP en comparación con la atención habitual. En este informe el término “efectividad clínica” no solo incluye la valoración de su efecto en condiciones de práctica habitual (derivada de estudios observacionales), sino también en condiciones ideales (eficacia aportada por estudios de diseño aleatorizado). Asimismo, el término “efectividad clínica” incluye también la evaluación de la seguridad de los programas de ITP en comparación con la atención habitual.
- **Objetivo específico 2:** evaluar el impacto económico de los programas de ITP en comparación con la atención habitual.
- **Objetivo específico 3:** evaluar el impacto social y organizativo de los programas de ITP en comparación con la atención habitual.
- **Objetivo específico 4:** identificar, seleccionar, priorizar y definir indicadores de estructura, proceso y resultado para la evaluación de la implementación de los programas de ITP dentro del SNS español.

El presente informe incluye, en el apartado de resultados, las consideraciones de implementación relativas a aspectos económicos, sociales y organizativos.

I. Introducción

I.1 Descripción del problema de salud

I.1.1 ¿Qué son los trastornos psicóticos?

Los trastornos psicóticos y del espectro esquizofrénico son un conjunto de trastornos mentales caracterizados por alteraciones en la percepción, el pensamiento, el estado de ánimo y la conducta del paciente, que se manifiestan en forma de síntomas psicóticos (8). Según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, los síntomas psicóticos se engloban en cinco dominios: delirios, alucinaciones, pensamiento o discurso desorganizado, comportamiento motor desorganizado o anómalo (incluida la catatonía) y síntomas negativos (9).

Dentro de los trastornos psicóticos se distinguen múltiples diagnósticos específicos, según las distintas combinaciones, gravedad y duración de los síntomas psicóticos (9). La esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico breve, el trastorno delirante, el trastorno psicótico inducido por sustancias, el trastorno psicótico secundario a una enfermedad médica, la catatonía asociada a otro trastorno mental y el trastorno psicótico no especificado son diversos tipos de trastornos que cursan con síntomas psicóticos. Sin embargo, es relevante remarcar que los síntomas psicóticos también pueden observarse en otros trastornos, como los del estado de ánimo, personalidad o estrés postraumático.

La prevalencia de los trastornos psicóticos se ha descrito en el 3 % de la población general mundial (3, 10). Un estudio europeo del año 2018, liderado por Jongsma et al. y que incluyó población española (seis centros: Madrid [Vallecas], Barcelona, Valencia, Oviedo, Santiago de Compostela y Cuenca) comunicó 21,4 casos por 100 000 persona-año (1). Diversos estudios han mostrado que la franja de edad con mayor incidencia de trastornos psicóticos corresponde a las personas jóvenes. En el estudio de Jongsma et al. (1) el 51 % de mujeres y el 68 % de hombres debutaron antes de los 35 años. En concordancia, Kirkbride et al. (11), con datos de Inglaterra del año 2006, mostraron que los trastornos psicóticos se iniciaron antes de los 35 años en el 76 % de hombres y en el 63 % de mujeres. Asimismo, se ha descrito que la edad de debut es inferior en el género masculino respecto al género femenino (12). También se han descrito tasas de incidencia más elevadas en grupos étnicos minoritarios (1), en áreas urbanas y en zonas desfavorecidas (13). En consecuencia, y debido al elevado impacto de los

trastornos psicóticos en las personas más jóvenes, la población diana de este estudio son los adolescentes y adultos jóvenes, de entre 14 y 35 años, que en 2021 representaron un total de 10 135 416 personas en España (el 21,4 % de la población), según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE).

1.1.2 Evolución natural de los trastornos psicóticos

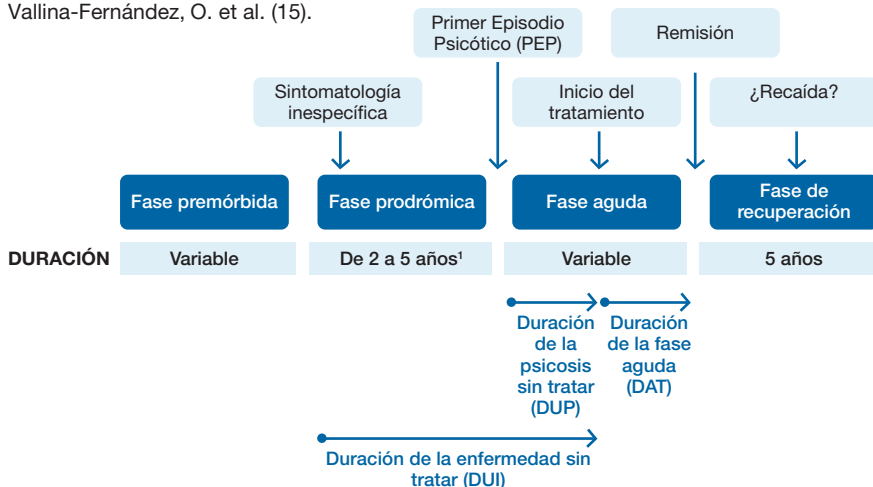
Los trastornos psicóticos generan un gran impacto a nivel social, humano y sanitario. Sin embargo, frecuentemente la atención clínica a las personas con psicosis llega cuando los síntomas están muy desarrollados, y después de años de sufrimiento personal y familiar (14). Aunque la sintomatología psicótica franca aparece con el PEP, los trastornos psicóticos comprenden de manera frecuente las siguientes cuatro fases (**Figura 1**):

1. **Fase premórbida:** define el estado anterior al inicio de la sintomatología inespecífica o fase prodrómica.
2. **Fase prodrómica:** define el estadio de tiempo que comprende desde que aparece la primera sintomatología inespecífica en una persona sana hasta que se desarrollan los primeros síntomas psicóticos atenuados. Su duración es variable, pudiendo oscilar entre los dos y los cinco años (15). Dentro de la fase prodrómica se incluye la detección del EMAR, considerado un estadio de alta vulnerabilidad de desarrollar un trastorno psicótico (4). En el grupo poblacional EMAR podemos distinguir (16):
 - Personas con síntomas psicóticos subumbral (*attenuated psychosis syndrome*), que no son suficientemente graves o persistentes para cumplir con la definición de un trastorno psicótico.
 - Personas con historial familiar de trastornos psicóticos en primer grado o personas con trastorno esquizotípico, que desarrollan un declive funcional persistente o significativo en el último año de seguimiento clínico.
 - Personas que muestran síntomas psicóticos breves, intermitentes y limitados en el tiempo (*brief limited intermittent psychotic symptoms*, BLIPS) con remisión espontánea.
3. Fase aguda: define el período en el cual se desarrollan los síntomas psicóticos, que se inician con el PEP. En esta fase, el/la paciente ya ha desarrollado la sintomatología psicótica franca pero todavía no ha recibido tratamiento. En ocasiones, el PEP puede aparecer de forma repentina (3).

- Fase de recuperación o remisión: engloba el período de los cinco años posteriores al inicio del PEP, crítico para el pronóstico y la evolución de la enfermedad. Esta fase incluye las posibles recaídas y recidivas del trastorno psicótico, que se han llegado a describir en el 80 % de los casos (15).

Los estudios epidemiológicos han permitido definir claramente dos períodos temporales relevantes en los trastornos psicóticos. Por un lado, el período de tiempo que transcurre entre el inicio de la fase prodrómica y el inicio del tratamiento, que se conoce como duración de la enfermedad sin tratar (*duration of untreated illness*, DUI). Por otro lado, podemos definir el período de tiempo entre los primeros síntomas claramente psicóticos y el inicio del tratamiento, denominado duración de la psicosis sin tratar (*duration of untreated psychosis*, DUP) (Figura 1). Múltiples estudios han demostrado una relación causal entre una mayor duración de la DUP y un peor pronóstico de los trastornos psicóticos (17, 18), y que los 2-5 primeros años tras el PEP son cruciales para el devenir posterior del trastorno psicótico (3, 5). Finalmente, otro período de tiempo relevante para el pronóstico del trastorno psicótico es la duración de la fase aguda o DAT (*duration of active psychotic symptoms after commencing treatment*) (Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática de las distintas fases y de los períodos temporales relevantes en los trastornos psicóticos. Figura adaptada y modificada de Arango, C. et al. (3). 1 Estimación de la duración aproximada de la fase prodrómica según Vallina-Fernández, O. et al. (15).



1.1.3 Factores de riesgo en el desarrollo de trastornos psicóticos

Modelo de vulnerabilidad-estrés

El año 1997, se describió por primera vez el modelo de vulnerabilidad-estrés (*diathesis-stress model*) aplicado a los trastornos psicóticos. Este modelo conjunta una predisposición o vulnerabilidad con una experiencia estresante que actúa como catalizador de la vulnerabilidad, desencadenando el desarrollo de un trastorno psicótico como la esquizofrenia (19). Diversos estudios han mostrado que experimentar adversidades o experiencias traumáticas en etapas precoces del desarrollo, tales como abusos físicos o sexuales, abusos psicológicos (p. ej., *bullying*) o el fallecimiento de los progenitores está fuertemente asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar trastornos psicóticos (20).

Síntomas prodrómicos o pseudopsicóticos

Numerosas investigaciones en el campo de los trastornos psicóticos han demostrado que diversos síntomas psicológicos normalmente poco específicos pueden preceder el PEP. Estas formas atenuadas, también conocidas como pródromos o síntomas prodrómicos, pueden incluir el aislamiento social, la disminución de la concentración y la motivación, el afecto depresivo, las alteraciones en el sueño o la suspicacia (21). Sin embargo, la detección de formas atenuadas de la psicosis, que también reciben el nombre de síntomas pseudopsicóticos (*psychotic-like experiences*) se puede observar tanto en pacientes con trastornos psiquiátricos como en la población general sana. Estudios epidemiológicos indican una prevalencia relativamente común de las formas atenuadas de la psicosis en gente joven, con tasas medias de detección del 17 % en niños entre 9-12 años y del 7,5 % en adolescentes entre 13 y 18 años (22). En adultos, Van Os et al. han descrito una prevalencia de estas formas atenuadas de la psicosis del 5-8 % (23). La elevada prevalencia de síntomas pseudopsicóticos en personas jóvenes se correlaciona con una mayor incidencia de trastornos psicóticos en la población menor de 35 años (1).

Abuso de sustancias psicoactivas, estrato socioeconómico y minorías

Otro factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psicóticos es el consumo y abuso de sustancias psicoactivas, especialmente marihuana y alcohol, el cual se detecta en una proporción mayor en pacientes con trastornos psicóticos que en la población general (21). Diversos estudios también han apuntado que la prevalencia de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

es mayor en los estratos socioeconómicos bajos y en las minorías étnicas (1, 21), sin que se haya podido filiar claramente el motivo. Se ha propuesto que la dificultad de acceso a los servicios de salud, el poco reconocimiento de las formas atenuadas de psicosis por parte del personal sanitario o el estigma que genera la enfermedad en algunos países puedan ser motivos causales de este fenómeno (21).

I.1.4 Manejo diagnóstico y terapéutico de los trastornos psicóticos

Diagnóstico de los trastornos psicóticos

Según el DSM-5, el diagnóstico de los trastornos psicóticos puede realizarse tras la detección de uno o más síntomas psicóticos, los cuales se encuentran comprendidos dentro de cinco dominios diferenciados (9, 24):

1. **Delirios:** son creencias fijas, falsas. No es posible persuadir al paciente que la idea es ficticia, a pesar de presentar pruebas en su contra. Pueden ser de diversos tipos, por ejemplo, persecutorios, referenciales, somáticos, erotomaníacos, religiosos o de grandeza, siendo los persecutorios los más comunes. Los delirios expresan una pérdida de control sobre la mente o el cuerpo y suelen ser considerados extravagantes por el entorno del paciente.
2. **Alucinaciones:** las definimos como percepciones falsas, que suceden sin la presencia de un estímulo externo y que no están sujetas al control voluntario. Para el paciente son vívidas, claras y presentan una fuerza y un impacto similar al de las percepciones normales. Pueden afectar todos los sentidos, aunque las auditivas y las visuales son las más comunes y en algunos contextos culturales, ser parte de la experiencia religiosa.
3. **Pensamiento o discurso desorganizado (trastorno formal del pensamiento):** el discurso del paciente se encuentra suficientemente alterado como para dificultar la comunicación de manera sustancial. Algunos ejemplos serían el **descarrilamiento o asociaciones laxas**, en el cual el paciente pierde el hilo conductor en la conversación y cambia de un tema a otro; la **tangencialidad**, en el cual el paciente puede dar respuestas que no muestran ningún tipo de relación con la pregunta; y la **incoherencia**, en el cual el discurso del paciente es totalmente desorganizado e incomprensible para el oyente.
4. **Comportamiento motor anómalo:** tiene múltiples manifestaciones, desde movimientos de tipo infantiloides hasta la agitación impredecible, y en ocasiones se evidencian problemas para realizar

comportamientos dirigidos a un objetivo. Entre ellos destaca el comportamiento catatónico, que se define como la disminución marcada de la reactividad al entorno. Dentro del espectro del comportamiento catatónico podemos distinguir el **negativismo** (resistencia a llevar a cabo instrucciones); el **mutismo y estupor** (ausencia total de respuestas verbales o motoras); la **excitación catatónica** (actividad motora excesiva sin finalidad aparente); los movimientos estereotipados repetidos; la mirada fija y las muecas; el mutismo o la **ecolalia** (repetición involuntaria e inconsciente de palabras, frases o fragmentos de conversaciones).

5. **Síntomas negativos:** son un conjunto de síntomas relacionados con la ausencia de algún rasgo que debería mostrar el paciente, a diferencia de los síntomas positivos, caracterizados por la presencia de algo que no debería estar (como sería el caso de los delirios y las alucinaciones). Los más prevalentes en pacientes con trastorno psicótico son la **expresión emotiva disminuida** y la **abulia**. Los pacientes muestran **expresión emotiva disminuida** cuando observamos una disminución de la expresión de las emociones mediante la cara, contacto ocular, la entonación del habla o los movimientos de las manos. La **abulia** es la disminución de las actividades realizadas por iniciativa propia, de modo que el paciente puede permanecer sentado largos períodos de tiempo sin realizar actividades. Otros síntomas negativos son la **alogia** (reducción del habla), la **anhedonia** (disminución de la capacidad para experimentar placer) y la **asocialidad** (falta de interés por las interacciones sociales).

Manejo de los trastornos psicóticos

El manejo terapéutico convencional de los pacientes con trastornos psicóticos, sin dedicación específica al trastorno psicótico incipiente, suele comprender dos ámbitos diferenciados: el tratamiento farmacológico con antipsicóticos y la psicoterapia. La guía de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia de la *American Psychiatric Association* (APA) en su tercera edición, publicada el año 2021 (25), establece una serie de recomendaciones basadas en la evidencia existente en la actualidad, de acuerdo con el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

En concreto, la guía de la APA 2021 recomienda, con un nivel de evidencia baja, que:

1. La evaluación de un paciente con un posible trastorno psicótico incluya: el motivo de la consulta, los objetivos y preferencias del

paciente, la revisión de los síntomas psiquiátricos y acontecimientos traumáticos previos, la evaluación de abuso de sustancias psicoactivas, el historial de tratamiento psiquiátrico, el estado de salud físico y mental (incluyendo evaluación cognitiva), la caracterización de factores psicosociales y culturales y la evaluación del riesgo de suicidio y de comportamientos agresivos.

2. La evaluación psiquiátrica inicial incluya una evaluación cuantitativa para identificar y determinar la gravedad de los síntomas y la afectación funcional de los mismos.
 3. Los pacientes reciban un plan de tratamiento individualizado que incluya tratamientos farmacológicos y no farmacológicos según la evidencia existente.
- **Tratamiento farmacológico con antipsicóticos:** la guía de la APA 2021, en coherencia con otras guías de práctica clínica previas, entre las cuales la guía clínica *Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management* (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, Reino Unido, año 2014 (26)), las *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis* (Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Australia, año 2016 (27)) y las *Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults* (Canadian Schizophrenia Guidelines, Canadá, año 2017 (28)), recomienda el tratamiento con fármacos antipsicóticos para combatir los síntomas psicóticos (25) y la monitorización de su eficacia y posibles efectos adversos (nivel de evidencia alta). Los fármacos antipsicóticos también pueden ayudar a reducir la depresión y mejorar la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes. Sin embargo, actualmente no existe evidencia suficiente de que una medicación antipsicótica muestre una eficacia consistentemente superior a otra, con la posible excepción de la clozapina. Consecuentemente, la elección de un fármaco antipsicótico se realiza conjuntamente con el paciente, considerando beneficios y posibles efectos secundarios, la respuesta previa del paciente a otros tratamientos y otros factores relacionados con el psicofármaco como la interacción con otros tratamientos (25). En el caso de que el tratamiento no pudiera ser acordado con el paciente, de acuerdo con *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* (Reino Unido, año 2018) (29), debe prescribirse un fármaco antipsicótico de segunda generación. Una vez iniciado el tratamiento, debe ajustarse a la dosis mínima efectiva y valorarse la evolución durante 2-3 semanas. Si el tratamiento no es eficaz, es recomendable valorar un cambio de fármaco y solo si la segunda elección no fuera eficaz debería considerarse prescribir la clozapina.

Otros tratamientos farmacológicos coadyuvantes prescritos a pacientes con psicosis incluyen los estabilizadores del humor o eutimizantes, los antidepresivos, los ansiolíticos y los hipnóticos o sedantes (8).

- **Psicoterapia:** según las guías de práctica clínica, debe comprender reuniones periódicas entre el paciente (o grupos de pacientes), su entorno y el terapeuta para trabajar la sintomatología psicótica desde distintas perspectivas terapéuticas.
 - **Terapia cognitivo-conductual:** se centra en reducir la gravedad de los síntomas psicóticos y su interferencia en el funcionamiento personal del paciente. La guía de la APA 2021 recomienda este tipo de psicoterapia (nivel de evidencia moderada) (25).
 - **Psicoeducación:** su objetivo es dotar de información y herramientas al paciente –y, en algunos formatos también a los familiares–, para que pueda identificar y responder de forma constructiva a los síntomas psicóticos, con el objetivo de prevenir recaídas y reducir las tensiones en el ámbito familiar (nivel de evidencia moderada) (25).
 - **Apoyo a la empleabilidad:** centrada en dar herramientas prácticas para conseguir y mantener un empleo, ya que genera numerosos beneficios a nivel emocional, social y económico para el paciente con psicosis (nivel de evidencia moderada) (25).
 - **Tratamiento comunitario:** este tipo de psicoterapia es multidisciplinar y se realiza fuera del ámbito sanitario, como en el propio hogar, lugar de trabajo u otros espacios comunitarios. Se recomienda para pacientes con bajo cumplimiento del seguimiento clínico, como podrían ser pacientes sin hogar o con complicaciones legales (nivel de evidencia moderada) (25).
 - **Rehabilitación cognitiva:** se emplean ejercicios prácticos para intentar revertir las alteraciones de la función cognitiva en áreas como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas (nivel de evidencia moderada) (25).
 - **Entrenamiento en habilidades sociales:** su finalidad es trabajar las habilidades sociales del paciente para reducir los efectos del estrés en las recaídas y dotarle de mayor confianza, dado que las relaciones sociales suelen generar mucha ansiedad a los pacientes con psicosis (nivel de evidencia moderada) (25).

La monitorización de la evolución clínica de los trastornos psicóticos puede realizarse mediante múltiples escalas administradas por el personal asistencial o cumplimentadas por el propio paciente. Entre las más

utilizadas y administradas a escala asistencial encontramos la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS, con versiones de 6 y 30 ítems) (30), la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (31), la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) (32) o la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (33). Entre las autoadministradas, destacan las escalas *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL-BREF) y *World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0* (WHODAS 2.0), promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (34, 35).

1.1.5 Impacto social y económico de los trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos son una causa relevante de discapacidad a escala mundial, generando una carga sanitaria, social, económica y de sufrimiento humano. El Libro Blanco de la Intervención Temprana en Psicosis en España (2018) recoge que la esquizofrenia es responsable de aproximadamente dos de cada 100 años vividos con discapacidad y de uno de cada 100 años de vida perdidos por discapacidad en España (7).

Los trastornos psicóticos se asocian a diversas comorbilidades. Una de las principales es el consumo de sustancias psicoactivas (alcohol, cannabis, etc.) (15, 36), con una prevalencia muy superior a la de la población general. De hecho, un estudio español de Arias et al. del año 2013 describió un diagnóstico de trastorno por uso de sustancias psicoactivas en el 77 % de una cohorte de pacientes con diagnóstico de psicosis (37), cifra similar a otros estudios publicados previamente (38). Otra comorbilidad relevante es el diagnóstico de depresión mayor (7, 36) y un incremento en el riesgo de suicidio, que se asocia fundamentalmente a la detección de episodios depresivos (7, 36). La prevalencia de la depresión puede ser muy relevante en estos trastornos. En España, un estudio de Calderón-Mediavilla et al. del año 2021 observó un 37,1 % de casos con depresión en una cohorte de adolescentes con PEP (39).

Atención a los trastornos psicóticos en el SNS

En España, las unidades especializadas que centralizan y organizan la atención a los individuos que han sufrido un PEP son las Unidades de Salud Mental Infanto-juvenil (USMIJ, <18 años) y las Unidades de Salud Mental de Adultos (USM, >18 años), pertenecientes a la Red de Salud Mental (8). Ambas ofrecen servicios de atención ambulatoria especializados en atención psiquiátrica y de salud mental en cualquiera de las etapas del trastorno psicótico. La Red de Salud Mental también dispone de unidades de hospitalización de corta, media y larga estancia, hospitales de día, y centros de rehabilitación psicosocial dónde se atienden pacientes con trastornos

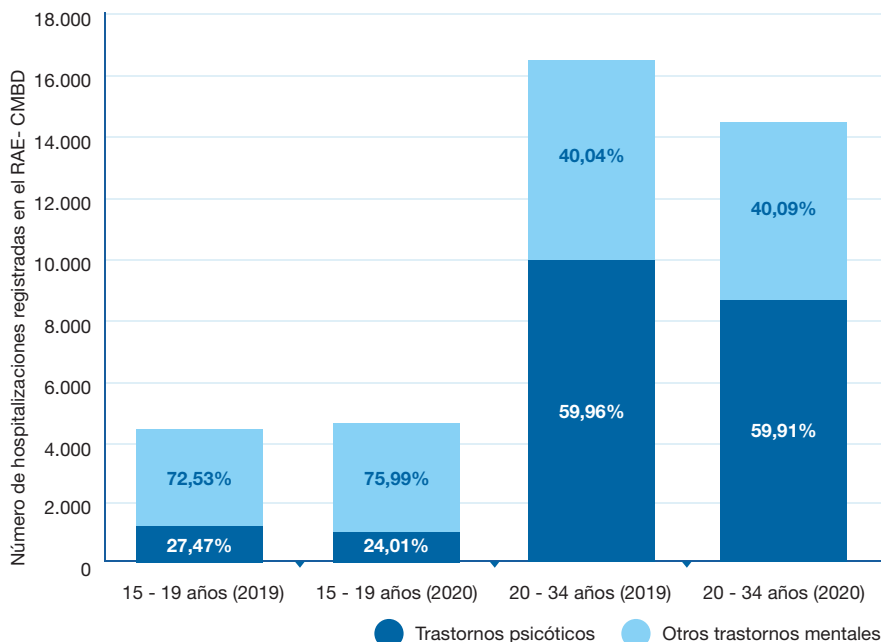
psicóticos u otros trastornos de salud mental. Además, en la atención a los trastornos psicóticos también participan las unidades comunitarias de tratamiento de adicciones (CAS) y los servicios de rehabilitación comunitaria. Sin embargo, raramente se atienden pacientes con EMAR o síntomas prodrómicos en estas unidades, ya que clásicamente han estado más dirigidas a pacientes que presentan sintomatología psicótica franca.

Impacto de los trastornos psicóticos en el SNS

A nivel hospitalario, en España y según los datos más recientes disponibles del Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE-CMBD) (40), correspondientes a 2019 y 2020 para centros pertenecientes al SNS y para la franja de edad de 15-34 años, el impacto de los trastornos psicóticos es relevante en el SNS¹. El número total de hospitalizaciones registradas fue de 445 109 en 2019 y 382 318 en 2020. Entre estas, los trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico representaron un total de 21 144 hospitalizaciones en 2019 (4,8 % del total) y 18 989 hospitalizaciones en 2020 (5 % del total), respectivamente. Si consideramos exclusivamente las hospitalizaciones debidas a trastornos psicóticos, se registraron 11 203 hospitalizaciones en 2019 y 9822 en 2020, el 53 % y 51,7 % del total de los ingresos hospitalarios por trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico registrados, lo que muestra un comportamiento similar de las hospitalizaciones entre los años 2019 y 2020. Es remarcable destacar que una de cada dos hospitalizaciones por trastornos mentales en la franja de edad de 15-34 años son debidas a algún trastorno con sintomatología psicótica, lo que pone de relieve el impacto de los trastornos psicóticos en el SNS español. Sin embargo, los datos obtenidos del RAE-CMBD reflejan un impacto muy diferenciado de los trastornos psicóticos en la franja de edad de 15 a 19 años (adolescentes, usuarios de USMIJ), respecto a la franja de edad de 20 a 34 años (adultos jóvenes, usuarios de USM) (**Figura 2**). En concreto, en la franja de edad de 15 a 19 años los trastornos psicóticos solo representan una de cada cuatro hospitalizaciones, mientras que en los pacientes de 20 a 34 años representan más de la mitad de hospitalizaciones por trastornos mentales registradas (**Figura 2**). Debe considerarse, sin embargo, que no se investiga sistemáticamente la presencia de EMAR en las hospitalizaciones de la franja de edad más joven (15-19 años), por lo que estas hospitalizaciones responden en su gran mayoría a PEP.

¹ La metodología utilizada para el análisis de los datos obtenidos del RAE-CMBD se encuentra detallada en la sección 2.8 del apartado de métodos.

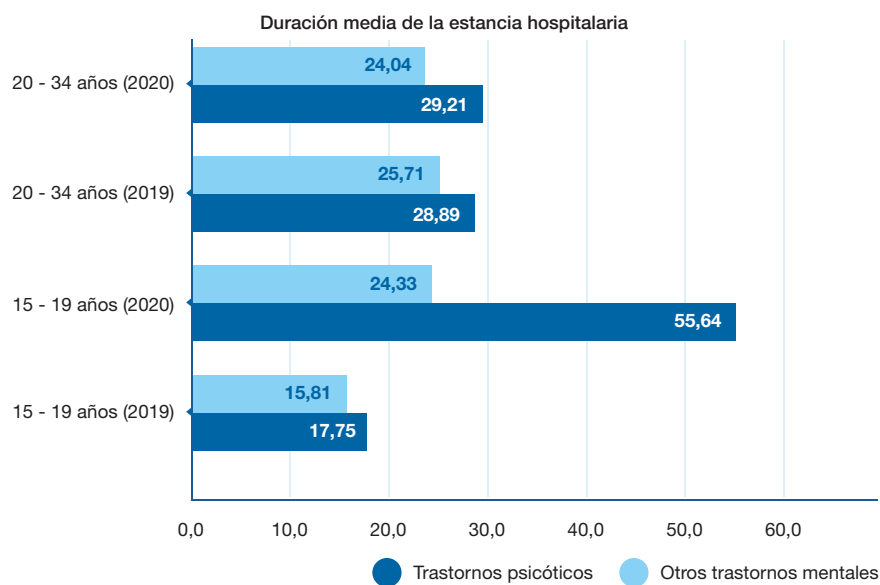
Figura 2. Número de hospitalizaciones debidas exclusivamente a trastornos psicóticos (en azul oscuro) y debidas a otros trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (en azul claro) registradas en el RAE-CMBD del Ministerio de Sanidad los años 2019 y 2020 (40). Se presentan los datos subdivididos entre las categorías 15-19 años y 20-34 años con el objetivo de mostrar los datos aproximados correspondientes a los pacientes adolescentes, usuarios de los USMIJ y a los pacientes adultos jóvenes, usuarios de los USM.



Sin embargo, además del impacto de los trastornos psicóticos en el número total de ingresos hospitalarios, es relevante considerar también la duración de los mismos. Según los datos obtenidos del RAE-CMBD (40), la duración del ingreso hospitalario medio para la franja de edad de 15 a 34 años fue de 4,84 y 4,94 días en 2019 y 2020, respectivamente. No obstante, para los ingresos debidos a trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico, estas cifras se elevaron hasta los 23,66 días en 2019 y 24,18 días en el año 2020. Finalmente, si consideramos exclusivamente los trastornos psicóticos, la duración del ingreso hospitalario medio fue todavía superior, de 28,25 días en 2019 y 31,88 días en 2020, respectivamente. Los datos del RAE-CMBD reflejan, por consiguiente, que los ingresos por trastornos psicóticos tienen una duración hasta seis veces superior a la media de la duración de las hospitalizaciones para la franja de edad de 15 a 34 años, con el consecuente coste económico y de recursos que ello representa para el SNS. En el caso de la duración de la estancia hospitalaria, los datos obtenidos del RAE-CMBD también reflejan una diferencia sustancial de la duración de los ingresos por trastornos psicóticos en la franja de edad de 15

a 19 años (adolescentes), respecto a los pacientes de 20 a 34 años (adultos jóvenes) (**Figura 3**). En concreto, en la franja de edad de 15 a 19 años y con datos del año 2019, los trastornos psicóticos presentaron una duración de las hospitalizaciones similar al resto de trastornos mentales, de menos de 20 días de duración. La diferencia sustancial con los datos del año 2020 podría ser atribuible al impacto de la pandemia de SARS-CoV-2 en nuestro país. En el caso de los pacientes de 20 a 34 años la duración de las hospitalizaciones por trastornos psicóticos se situó alrededor de los 30 días, hospitalizaciones de mayor duración que los pacientes de 15 a 19 años (**Figura 3**).

Figura 3. Duración media en días de la estancia hospitalaria debida exclusivamente a trastornos psicóticos (en azul oscuro) y a todos los trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (en azul claro) registradas en el RAE-CMBD del Ministerio de Sanidad los años 2019 y 2020 (40). Se presentan los datos subdivididos entre las categorías 15-19 años y 20-34 años con el objetivo de mostrar los datos aproximados correspondientes a los pacientes adolescentes, usuarios de los USMIJ y a los pacientes adultos jóvenes, usuarios de los USM.



A nivel económico, globalmente, según datos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, los trastornos mentales representaron en 2015 un coste para España del 4,2 % del PIB, lo que se traduce en más de 45000 millones de euros (41). Dentro de los trastornos mentales, el coste de los trastornos psicóticos es relevante. El estudio de Olesen et al. (42), con datos del año 2010, analizó los costes de distintos trastornos mentales en Europa y comunicó que los costes totales de los trastornos psicóticos fueron de 93927 millones de euros, consolidando estas patologías como la tercera enfermedad mental con mayor coste en Europa,

únicamente superada por los trastornos de personalidad y las demencias. En España, un estudio de Parés-Badell et al. (43) del año 2014 estimó los costes totales de los trastornos psicóticos en 7973 millones de euros en 2010, con un coste medio por paciente de 17576 €. Además, según datos del INE (año 2020), la tasa de desempleo de pacientes con trastornos mentales se sitúa en el 82,9% (44), y entre los que sí encuentran empleo, este raramente suele corresponderse con la capacitación académica del paciente.

I.2 Descripción y características técnicas de la tecnología

I.2.1 Los programas de intervención temprana en trastornos psicóticos (ITP)

Hasta la década de los 90, el pronóstico de los trastornos psicóticos era en general desfavorable, sobre todo debido al retraso en el inicio del tratamiento (45) y la ausencia de fármacos antipsicóticos eficaces (36). Sin embargo, la década de los 90 se caracterizó por un gran interés en el desarrollo de la intervención precoz en los trastornos psicóticos. Trabajos innovadores como el de Falloon en 1992 (46) fueron pioneros en el campo, siendo el germen de los primeros programas de ITP, que surgieron con el objetivo de detectar e intervenir precozmente en los trastornos psicóticos. La evidencia generada durante la década de los 90 promovió que en el año 2005 se publicara el documento consenso de la OMS y la *International Early Psychosis Association* (IEPA, actualmente *Early Intervention in Mental Health*) sobre los principios estratégicos de los programas de ITP, en el cual se recomendaba favorecer la detección precoz y el tratamiento intensivo de los trastornos psicóticos (47). Como en otras áreas de salud, la prevención de los trastornos psicóticos se puede estructurar en tres niveles: primaria, secundaria y terciaria (3). El enfoque tradicional de la atención convencional a los trastornos psicóticos ha sido la prevención terciaria, cuyo objetivo es reducir la discapacidad y prevenir las recaídas de la enfermedad. Los programas de ITP, en cambio, se proponen actuar en la prevención secundaria (3) y centran sus esfuerzos en la detección temprana de la enfermedad y la instauración precoz del tratamiento, con la finalidad de impedir o limitar el potencial deterioro funcional del paciente desde los primeros años del trastorno y mejorar su pronóstico (3).

De acuerdo con los documentos de consenso para la atención temprana a la psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría del año 2009 y para la mejora de la atención a las personas con trastorno psicótico incipiente del Plan Director de Salud Mental y Adicciones de Cataluña del año 2018, los principales objetivos de los programas de ITP son (2, 14):

1. Detección temprana:
 - Identificar pacientes con EMAR y con sintomatología prodrómica y promover intervenciones preventivas para evitar la transición a un PEP.
 - Detectar de manera precoz los PEP, reduciendo el período de DUP.
2. Atención y tratamiento:
 - Ofrecer un tratamiento integral, adaptado a las características inherentes de las fases iniciales del trastorno psicótico.
 - Facilitar la recuperación del PEP, trabajando en la prevención de las recaídas en los cinco años posteriores al diagnóstico.
3. Vinculación asistencial y entorno familiar:
 - Promover la vinculación asistencial del paciente al programa de ITP, para que el tratamiento recibido tenga continuidad en el tiempo.
 - Apoyar e integrar el entorno familiar del paciente en el proceso de tratamiento, prevención de recaídas y curación.
4. Formación:
 - Proporcionar formación a los profesionales de salud mental, atención primaria, servicios sociales, educativos y judiciales en la detección, derivación y tratamiento precoz de los trastornos psicóticos.

Los programas de ITP trabajan en la detección precoz de pacientes con EMAR, sintomatología prodrómica y PEP y pueden recibir derivaciones de otras unidades clínicas (urgencias, atención primaria, hospitalización) y no clínicas (entorno educativo o judicial). También proveen tratamiento farmacológico y psicoterapia a los pacientes atendidos, según la evidencia científica y clínica disponible. Los programas de ITP suelen trabajar con una ratio de casos muy inferior a la de la atención convencional, estableciendo circuitos y espacios específicos para la atención de los pacientes con trastornos psicóticos; y promoviendo la vinculación asistencial. La duración de los programas de ITP, sin embargo, es generalmente limitada en el tiempo.

1.2.2 Estado de los programas de ITP

Aunque desde los años 90 existen programas de ITP en todo el mundo, se observan importantes diferencias respecto a su implantación. Actualmente, los países donde los programas de ITP gozan de mayor implementación son Australia, Canadá, Estados Unidos de América (EE.UU.), Hong Kong,

Japón, Nueva Zelanda y Singapur, con diversos programas operativos en cada uno de ellos. Considerando su larga trayectoria e importancia en el desarrollo de investigación en trastornos psicóticos, los programas establecidos en Australia y Canadá son los que gozan de mayor relevancia.

Programas de ITP no europeos

Los programas de ITP en **Australia** fueron los pioneros en el abordaje precoz de los trastornos psicóticos. El centro *Orygen Youth Health* fue la cuna de los primeros programas de ITP australianos: son el programa EPPIC (*Early Psychosis Prevention & Intervention Centre*, creado en 1992) (48, 49) y el programa PACE (*Personal Assessment and Crisis Evaluation*) (50). Ambos programas han sido referentes para diseñar programas de ITP en otros países y desde el año 2010 se han expandido progresivamente al resto de Australia. En **Canadá**, el primer programa de ITP fue el PEPP (*Prevention and Early Intervention Programme for Psychoses*), desarrollado en los años 90 en London (Ontario), y ha sido replicado en otras partes del país con éxito, como Montreal (6). En **EE. UU.** se localizan múltiples programas de ITP, entre los que destacan los programas FEPP (*The First-Episode and Early Psychosis Program*) de Boston, el *First Episode Psychosis Program* en Chicago, el CARE (*Cognitive Assessment and Risk Evaluation Program*) de San Diego y el NAVIGATE, derivado de la iniciativa RAISE (*Recovery After Initial Schizophrenia Episode*) (7). Finalmente, en **Hong Kong** encontramos el programa EASY (*Early Assessment Services for Young People with Psychosis*), establecido el año 2001 (51).

Programas de ITP europeos

En el continente europeo, los programas de ITP con elevada implementación son excepcionales, exceptuando en Dinamarca y en el Reino Unido, donde forman parte de las respectivas estrategias de Salud Mental. En **Dinamarca**, los programas OPUS (52, 53) y TIPS (*Early Treatment and Identification of Psychosis*, desarrollado en Dinamarca y en Noruega) fueron el germen de los programas de ITP (54) y los excelentes resultados obtenidos impulsaron su implementación nacional. En el **Reino Unido**, los programas de ITP se desplegaron tras haber sido incluidos en el año 2000 en el plan nacional de salud (*National Health Service*, NHS), siguiendo el ejemplo australiano. Con datos de 2014, existen unos 150 programas de ITP en funcionamiento en todo Reino Unido, que atienden a más de 10000 jóvenes cada año (6, 7). El año 2016, la *London School of Economics* (6) analizó el grado de implementación de los programas de ITP en todo el continente europeo, considerando la cobertura poblacional y el grado de desarrollo de los programas en cada país. Así, se concluyó que los países podían dividirse en tres grupos: el grupo 1 incluye los países con una cobertura poblacional mediante programas de ITP elevada, el grupo 2 los países con una

implantación limitada de los programas de ITP y el grupo 3, los países de los que no se ha podido encontrar evidencia del desarrollo de programas de ITP.

1. Países con desarrollo nacional de programas de ITP: incluye a Dinamarca, Islandia, Noruega, Reino Unido y Suiza.
2. Países con desarrollo local o regional de programas de ITP: en esta categoría encontramos a España, conjuntamente con Alemania, Austria, Bélgica, Finlandia, Irlanda, Italia, Países Bajos y Suecia.
3. Países sin programas de ITP ni consideración de implementación de los mismos: engloba a Bulgaria, Croacia, Eslovaquia, Estonia, Francia, Grecia, Hungría, Polonia, Portugal, República Checa, Rumanía y Serbia.

Estos datos muestran que, de los 26 países del continente europeo con información disponible, solo cinco (19,2 % del total) presentan programas de ITP desarrollados a escala nacional, con cobertura amplia de la población y una implementación estable.

Programas de ITP en España

España es uno de los países europeos con desarrollo local o regional de programas de ITP. El estudio de la London School of Economics del año 2016 (6) enfatiza que, a pesar de que la intervención precoz en psicosis ha sido considerada en diferentes guías y planes de salud mental autonómicos y estatales (entre los cuales destacan la Estrategia de Salud Mental del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del año 2013, el Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009, el Plan Director de Salud Mental de Cataluña del año 2006 y la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente dentro del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del año 2009), esto no se ha visto reflejado en la implementación de un programa de ITP a escala nacional. Los programas de ITP en nuestro país, por consiguiente, se han desarrollado fundamentalmente gracias a proyectos de investigación, con recursos materiales y humanos muy limitados. En este contexto, el año 2018 se planteó el desarrollo del **Libro Blanco de la Intervención Temprana en Psicosis en España**, que revisó toda la evidencia de la intervención precoz en psicosis en nuestro país (7). El Libro Blanco identificó un total de 49 programas de ITP en nuestro país, pero únicamente 22 (44,9 %) cumplían con los requisitos mínimos para garantizar su desarrollo con éxito y continuidad (7) (**Tabla 1**). Estos requisitos fueron: que el programa contara con una descripción formal del mismo, que hubiera desplegado acciones concretas y que dispusiera de un coordinador o se le hubieran destinado recursos físicos o humanos.

Tabla 1. Listado de los 22 programas de ITP que cumplían los requisitos mínimos de desarrollo y continuidad para ser considerados operativos del total de 49 programas identificados. Datos del Libro Blanco de la ITP en España (7).

Comunidad Autónoma	Nombre del programa	Año de instauración
Andalucía	Detección e intervención temprana en la psicosis. AGS Sur de Granada (Motril)	2007
	Programa de Primeros Episodios y de Atención Temprana del Hospital Regional de Málaga	2009
	Programa de Atención a Primeros Episodios de la UGC Virgen del Rocío	2016
	Programa de Intervención en Primeros Episodios (PIPE) de la UGC Salud Mental del Hospital Puerto Real (Cádiz)	N/D
	Programa de Intervención Temprana en Psicosis (PITP). UGC Salud Mental Hospital Virgen de la Victoria (Málaga)	N/D
Cantabria*	Programa de Prevención de Psicosis (P3) (Torrelavega)	2000
	Programa de Prevención de Psicosis (P3) (Torrelavega)	2001
Castilla-La Mancha	Programa de Intervención en las Fases Iniciales de las Psicosis (PIFIP) del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca	2016
Cataluña	Programa de Atención Específica a las personas con Trastornos Psicóticos Incipientes (PAE-TPI)	2007
C. de Madrid	Programa de Intervención en Psicosis Adolescente (PIENSA) del Hospital Universitario Gregorio Marañón	2007
	Unidad de intervención precoz en la psicosis de inicio reciente (IPPIR) del Hospital Clínico San Carlos	2011
	Unidad de Atención Temprana Integrada y Comunitaria (UAT IC)	2014
C. Foral de Navarra	Programa de Intervención Precoz para Primeros Episodios Psicóticos de Navarra	2017
C. Valenciana	Programa Tratamiento de Primeros Episodios Psicóticos (PTPEP) - Gandía	2008
	PTPEP – Valencia Clínico Malvarrosa	2010
	PTPEP – La Ribera	2014
	PTPEP – Valencia Dr. Peset	2017
Islas Baleare	Programa en Primeros Episodios Psicóticos de Ibiza y Formentera	2011
País Vasco	Programa Hipatya	1997
	Programa de Primeros Episodios Psicóticos del Hospital de Cruces (CRUPEP)	2004
	Programa Lehenak de la Red de Salud Mental de Bizkaia (RSMB)	2007

Comunidad Autónoma	Nombre del programa	Año de instauración
Principado de Asturias	Programa de detección e intervención precoz en psicosis del Área III	2008

AGS: área de gestión sanitaria, N/D: no disponible, UGC: unidad de gestión clínica.

* El contacto con un miembro de un programa de ITP en Cantabria el año 2021 permite conocer al equipo elaborador de este informe que, con posterioridad al desarrollo del Libro Blanco de la ITP en España, los dos programas de ITP en Cantabria fueron reorganizados (ver detalles en la descripción de los programas de ITP en Cantabria). El equipo elaborador desconoce si otros programas han sufrido cambios tras la publicación en 2018 del Libro Blanco de la ITP en España, dado que no es objetivo del presente informe realizar una actualización del estado de la situación de los programas de ITP en España.

Es destacable remarcar que, con datos del año 2018, de las 17 comunidades autónomas (CCAA) de España, seis (35,3 %, Aragón, Castilla y León, Extremadura, Galicia, La Rioja y Región de Murcia) no cuentan con ningún programa de ITP en funcionamiento. El desarrollo limitado de los programas de ITP en nuestro país hace que, según datos del Libro Blanco de la ITP del año 2018 (7), únicamente el 31,8 % de la población española esté cubierta con un programa de ITP (< 15 millones de habitantes, sobre un total de 46,8 millones de habitantes en España el año 2018). Entre las CCAA con programas de ITP en funcionamiento se observa un rango variable de cobertura poblacional, que oscila entre el 7 % de Castilla-La Mancha y el 100 % en Cantabria, Cataluña y la Comunidad Foral de Navarra. En general, un mayor número de programas de ITP en activo no se correlaciona con una mayor cobertura poblacional, siendo el ejemplo más relevante el caso de Andalucía, con cinco programas de ITP activos en 2018 que tan solo cubrían el 29 % de la población. De hecho, las tres CCAA con cobertura poblacional completa el año 2018 presentaban solo uno o dos programas de ITP. Los detalles de la cobertura poblacional de cada programa de ITP pueden consultarse en la Tabla 14 del Libro Blanco de la ITP en España (7).

A continuación, se presenta una descripción de los programas de ITP de las tres CCAA con 100 % de cobertura poblacional.

En **Cantabria**, la atención a los trastornos psicóticos se remonta a la década del 2000, cuando se estructuró inicialmente en forma de dos programas, el PAFIP (Programa Asistencial para las Fases Iniciales de la Psicosis, activo a partir del año 2001) y el P3 (Programa de Prevención de Psicosis, activo desde el año 2000). La experiencia adquirida gracias al Estudio de Primeros Episodios de Esquizofrenia de Cantabria fue clave para diseñar el programa P3. Desde el año 2019, los programas PAFIP y P3 han desaparecido en favor del Programa de Intervención Temprana en Psicosis de Cantabria (ITPCan), que incluye tres equipos de intervención temprana, vehiculados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, el Hospital de Sierrallana-Tres Mares y el Hospital de Laredo, respectivamente. En **Cataluña**, la atención precoz a los trastornos psicóticos se vehicula en exclusiva mediante el programa PAE-TPI (Programa de Atención Específica a las personas con

Trastornos Psicóticos Incipientes). El programa tiene largo recorrido, ya que el Plan Director de Salud Mental y Adicciones del año 2006 ya fijó como objetivo promover la atención precoz a los trastornos psicóticos. El año 2007 se inició la implementación progresiva de doce pruebas piloto del programa de ITP dentro de Cataluña, cubriendo un 27,4 % de la población diana (55), acompañados de una comisión pedagógica y de seguimiento. Los excelentes resultados obtenidos en estos programas piloto (un 82 % de los pacientes mostraron mejora clínica y se logró una tasa de vinculación al programa del 83 %, entre otras) derivaron en la extensión del modelo a todo el territorio catalán, alcanzando una cobertura del 100 % de la población el año 2017. El programa se estructura mediante unidades funcionales territoriales que coordinan la atención a los casos derivados. Finalmente, en la **Comunidad Foral de Navarra**, gracias al impulso recibido en la memoria de Salud Mental del año 2016, también se dispone de un programa único de ITP. El programa recibe el nombre de Programa de Intervención Precoz para Primeros Episodios Psicóticos y se encuentra en funcionamiento desde enero de 2017, dando cobertura a toda la población navarra desde el año 2018. A diferencia de los programas de Cantabria y Cataluña, el programa ha tomado como referente y adaptado el programa americano NAVIGATE, y se encuentra establecido en el Centro de Salud Mental San Francisco Javier, en Pamplona.

1.2.3 Beneficios y riesgos de los programas de ITP

La intervención precoz en psicosis se ha ido desarrollando durante los últimos 30 años, desde sus inicios en Melbourne, Australia, con el programa EPPIC (48) como gran impulsor. El convencimiento de que la intervención precoz podía ser clave para disminuir el impacto de la psicosis impulsó proyectos de investigación centrados en el concepto de ITP. La evidencia científica generada hasta el momento sustenta los beneficios de la intervención precoz en psicosis (53, 56, 57). Entre los principales beneficios esgrimidos, se encuentra el incremento de la detección de casos EMAR y PEP, la reducción de la DUP y la DAT en los pacientes diagnosticados y la reducción de la transición a PEP en los casos con EMAR. También son destacables la reducción de los ingresos hospitalarios involuntarios y la duración de los mismos, así como la reducción de los reingresos y recaídas clínicas. Algunas investigaciones también sugieren que los programas de ITP podrían contribuir a la reducción de conductas autolíticas, a una mejora en la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes y a un incremento en el cumplimiento del tratamiento y seguimiento clínico. Sin embargo, es relevante mencionar que los beneficios obtenidos tras la entrada en un programa de ITP podrían no ser duraderos en el tiempo si tras el programa de ITP los pacientes son derivados a la atención clínica convencional o pierden el seguimiento clínico (58). Actualmente no se han descrito riesgos

de los programas de ITP más allá de los derivados de la propia evolución del trastorno psicótico.

1.2.4 Elementos clave para el establecimiento de un programa de ITP

Los programas de ITP requieren tres elementos clave para su establecimiento y desarrollo: instalaciones apropiadas, recursos humanos suficientes y financiación estable. Estos programas suelen depender o situarse en el ámbito de un centro hospitalario o un centro especializado en salud mental. Sin embargo, la disponibilidad de espacios para el programa de ITP, especialmente adaptados a la población más joven (por ejemplo, el centro *Orygen Youth Health*, en Australia, sitúa espacios de atención en centros comerciales), es relevante para ayudar a combatir el estigma y el trauma asociados a los trastornos psicóticos y mejorar el cumplimiento del seguimiento clínico.

Los programas de ITP requieren de una dotación de recursos humanos suficiente para poder garantizar el seguimiento de los pacientes en tratamiento, y a la vez ofrecer un tiempo de espera desde la derivación que según las recomendaciones del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* no debería superar las dos semanas (59). Además, se considera importante que los equipos tengan mayor disponibilidad de tiempo para atender a los pacientes, para garantizar que las visitas puedan tener la duración necesaria y para poder programar nuevas visitas según la frecuencia que requiera cada paciente, sin que ello deba limitar el número de pacientes que puede atenderse. También es relevante que los equipos de ITP sean transversales y multidisciplinarios. Por este motivo, y según recoge el Libro Blanco de la ITP en España (7), en la mayoría de programas de ITP se incorporan diversos perfiles de profesionales, entre los cuales psiquiatras (el perfil profesional mayoritario, aunque en otros países no es así), psicólogos, enfermería, terapeutas ocupacionales y educacionales, trabajadores y educadores sociales y farmacéuticos especialistas en Salud Mental. Finalmente, los programas de ITP requieren de financiación estable, que puede ser estatal o regional, para mantener y consolidar su funcionamiento con garantías de éxito.

En España, en cuanto a financiación, y según el Libro Blanco de la ITP en España (7), solo Cataluña y la Comunidad Foral de Navarra cuentan con programas impulsados desde la administración pública y con financiación específica. En el País Vasco, uno de los tres programas de ITP identificados recibe financiación para su desarrollo (Programa Lehenak, Bizkaia). Finalmente, en la Comunidad de Madrid y la Comunidad Valenciana los programas de ITP reciben financiación puntual para contratar personal vinculado al programa de ITP. En las demás CCAA, los programas

carecen de un presupuesto asignado y deben trabajar exclusivamente con los recursos de la Red de Salud Mental del área asignada o gracias a las ayudas económicas otorgadas a proyectos de investigación (7). La falta de financiación para impulsar y desarrollar los programas de ITP es el principal obstáculo para establecer un programa de ITP a nivel autonómico y estatal, según recoge el Libro Blanco de la ITP en España (7).

Estrechamente interrelacionado con la financiación, se encuentra la dotación en recursos humanos para los programas de ITP. En este sentido, el Libro Blanco de la ITP en España (7) informa de que el programa PAE-TPI de Cataluña es el que presenta mayor disponibilidad de recursos humanos a escala estatal, con 75 psiquiatras y 75 psicólogos clínicos asignados al programa (63,6 % y 72,1 % del total de psiquiatras y psicólogos clínicos asignados a un programa de ITP en España). Le siguen, a mucha distancia, la Comunidad Valenciana, con once psiquiatras y seis psicólogos clínicos y Andalucía, con ocho psiquiatras y seis psicólogos clínicos. En cuanto a enfermería y trabajo social también lidera Cataluña, con 50 y 50 profesionales asignados al PAE-TPI, seguida de Andalucía en enfermería (diez profesionales) y del País Vasco en trabajo social (cinco profesionales). En toda España, las tasas de psiquiatras, psicólogos clínicos, enfermería y trabajo social implicados en los programas de ITP no superan los 0,25 profesionales / 100 000 habitantes (7).

II. Metodología

El presente informe de ETS se ha basado en una revisión sistemática de la literatura de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (60) y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (61). La realización de este informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico *HTA Core Model*® (versión 3.0) de la colaboración EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) (62) y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (63).

Para dar respuesta a los objetivos específicos 1, 2 y 3 (ver apartado de justificación y objetivos del presente informe) se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica existente, cuya metodología se detalla en las secciones 2.1 a 2.4. Para dar respuesta al objetivo específico 4 (ver apartado de justificación y objetivos del presente informe), se ha realizado una revisión no sistemática de la literatura científica para identificar indicadores, que han sido posteriormente seleccionados, priorizados y definidos según la metodología descrita en la sección 2.5. Finalmente, se ha realizado un análisis descriptivo del número y la duración de las hospitalizaciones debidas a trastornos psicóticos con los datos disponibles en el RAE-CMBD, según la metodología detallada en la sección 2.6.

II.1 Criterios de selección de estudios

A continuación, se describen las preguntas de investigación definidas en formato PICO-D (población, intervención, comparador, outcomes o desenlaces y diseño) para la realización del presente informe (**Tabla 2**), con la finalidad de dar respuesta a los objetivos 1, 2 y 3.

Para el objetivo específico 1, la pregunta de investigación definida es:

- En pacientes adolescentes y adultos jóvenes (entre 14 y 35 años), con EMAR, un PEP o en fase de recuperación tras un PEP (cinco primeros años): ¿Son los programas de ITP más efectivos a nivel clínico que la atención habitual?

Para el objetivo específico 2, la pregunta de investigación definida es:

- En pacientes adolescentes y adultos jóvenes (entre 14 y 35 años),

con EMAR, un PEP o en fase de recuperación tras un PEP (cinco primeros años): ¿Son los programas de ITP más eficientes a nivel económico que la atención habitual?

Para el objetivo específico 3, la pregunta de investigación definida es:

- En pacientes adolescentes y adultos jóvenes (entre 14 y 35 años), con EMAR, un PEP o en fase de recuperación tras un PEP (cinco primeros años): ¿Cuál es el impacto social de la implementación de los programas de ITP? ¿Cuál es el impacto organizativo de la implementación de los programas de ITP?

Tabla 2. Listado de los criterios de selección de los estudios definidos para el presente informe, según el formato PICO-D, para dar respuesta a los objetivos 1, 2 y 3.

Descripción	Alcance del proyecto
Población	<p>La definición de los diagnósticos para la población del presente informe se ha realizado considerando la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10-ES) correspondiente a su 4ª edición, de enero del año 2022 (64).</p> <p>Como se indica en las preguntas de investigación, la población de este informe comprende un total de tres subgrupos: pacientes con EMAR (subpoblación 1), pacientes con PEP (subpoblación 2) y pacientes en fase de recuperación tras un PEP (subpoblación 3). A continuación, se detalla cada una de las tres poblaciones de estudio.</p>
	<p>Subpoblación 1: pacientes con EMAR (fase prodrómica)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes adolescentes y adultos jóvenes (14 a 35 años). • Síntomas psicóticos positivos o negativos (subumbrales según las clasificaciones DSM-IV, DSM-V o CIE-10-ES). • Presencia de síntomas psicóticos breves y limitados espontáneamente (<7 días) y/o intermitentes (BLIPS). • Antecedentes familiares de primer grado de trastorno psicótico o presencia de trastorno de personalidad esquizotípico (CIE-10-ES F21) y deterioro funcional persistente o significativo en el último año, definido como: a) un declive de 30 puntos en la Escala de Evaluación de la Actividad Global o la Escala de Evaluación Global o b) una puntuación de 50 puntos o menor en una o ambas escalas.
	<p>Subpoblación 2: pacientes con un PEP (fase aguda)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes adolescentes y adultos jóvenes (14 a 35 años). • Diagnóstico de un PEP según CIE-10-ES de: esquizofrenia (F20), trastornos delirantes (F22), trastorno psicótico breve (F23), trastorno psicótico compartido (F24), trastornos esquizoafectivos (F25), otros trastornos psicóticos no debidos a sustancia ni afección fisiológica conocidas (F28), psicosis no especificada no debida a sustancia o afección fisiológica conocidas (F29), episodio maniaco, grave, con síntomas psicóticos (F30.2), trastorno bipolar, episodio actual maniaco, grave, con rasgos psicóticos (F31.2), trastorno bipolar, episodio actual depresivo, grave, con rasgos psicóticos (F31.5), trastorno bipolar, episodio actual mixto, grave, con rasgos psicóticos (F31.64), trastorno depresivo mayor, episodio único, grave, con síntomas psicóticos (F32.3), trastorno depresivo mayor, recurrente, grave, con síntomas psicóticos (F33.3).

Tabla 2. Listado de los criterios de selección de los estudios definidos para el presente informe, según el formato PICO-D, para dar respuesta a los objetivos 1, 2 y 3. (continuación)

Descripción	Alcance del proyecto
Población	<p>Subpoblación 2: pacientes con un PEP (fase aguda) (continuación)</p> <ul style="list-style-type: none"> Se han considerado también pacientes con trastornos psicóticos asociados a las siguientes comorbilidades: trastorno psicótico con alucinaciones debido a afección fisiológica conocida (F06.0), trastorno catatónico debido a afección fisiológica conocida (F06.01), trastorno psicótico con ideas delirantes debido a afectación fisiológica conocida (F06.02), trastornos relacionados con alcohol (F10), trastornos relacionados con opiáceos (F11), trastornos relacionados con cannabis (F12), trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (F13), trastornos relacionados con cocaína (F14), trastornos relacionados con otros tipos de estimulantes (F15), trastornos relacionados con alucinógenos (F16), dependencia de nicotina (F17), trastornos relacionados con inhalantes (F18) y trastornos relacionados con otras sustancias psicoactivas (F19). <p>Subpoblación 3: pacientes en recuperación tras un PEP (fase de recuperación).</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes adolescentes y adultos jóvenes (14 a 35 años). Pacientes en recuperación tras un PEP (cinco primeros años) Diagnóstico de un PEP previo según CIE-10-ES de: esquizofrenia (F20), trastornos delirantes (F22), trastorno psicótico breve (F23), trastorno psicótico compartido (F24), trastornos esquizoafectivos (F25), otros trastornos psicóticos no debidos a sustancia ni afección fisiológica conocidas (F28), psicosis no especificada no debida a sustancia o afección fisiológica conocidas (F29), episodio maniaco, grave, con síntomas psicóticos (F30.2), trastorno bipolar, episodio actual maniaco, grave, con rasgos psicóticos (F31.2), trastorno bipolar, episodio actual depresivo, grave, con rasgos psicóticos (F31.5), trastorno bipolar, episodio actual mixto, grave, con rasgos psicóticos (F31.64), trastorno depresivo mayor, episodio único, grave, con síntomas psicóticos (F32.3), trastorno depresivo mayor, recurrente, grave, con síntomas psicóticos (F33.3). Se han considerado también pacientes con trastornos psicóticos asociados a las siguientes comorbilidades: trastorno psicótico con alucinaciones debido a afección fisiológica conocida (F06.0), trastorno catatónico debido a afección fisiológica conocida (F06.01), trastorno psicótico con ideas delirantes debido a afectación fisiológica conocida (F06.02), trastornos relacionados con alcohol (F10), trastornos relacionados con opiáceos (F11), trastornos relacionados con cannabis (F12), trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (F13), trastornos relacionados con cocaína (F14), trastornos relacionados con otros tipos de estimulantes (F15), trastornos relacionados con alucinógenos (F16), dependencia de nicotina (F17), trastornos relacionados con inhalantes (F18) y trastornos relacionados con otras sustancias psicoactivas (F19).
Intervención	<p>Programa de ITP que incluya la detección, la evaluación, el diagnóstico y la intervención clínica con tratamiento farmacológico y/o tratamiento psicosocial.</p> <p>Programa de ITP que incluya el abordaje de pacientes con a) EMAR, b) un PEP o c) en fase de recuperación tras un PEP (cinco primeros años).</p> <p>Intervenciones del programa de ITP llevadas a cabo en centros de Salud Mental, unidades especializadas de hospitalización (hospitales de día, unidades de agudos o subagudos), consultas hospitalarias especializadas, servicios de rehabilitación comunitaria, centros de atención y seguimiento de adicciones (CAS), servicios de urgencias y/o atención primaria.</p>

Tabla 2. Listado de los criterios de selección de los estudios definidos para el presente informe, según el formato PICO-D, para dar respuesta a los objetivos 1, 2 y 3. (continuación)

Descripción	Alcance del proyecto
Comparación	Procedimiento y seguimiento de atención habitual al trastorno psicótico incipiente. Se ha considerado atención convencional cualquier tipo de atención clínica sin dedicación específica al trastorno psicótico incipiente (TPI), ni estructurada bajo un programa de atención precoz al trastorno psicótico o que incluya derivación al mismo.
Contexto	Se han considerado todos los programas de ITP existentes a nivel nacional, europeo e internacional.
Resultados	<p>Objetivo específico 1</p> <p>Efectividad clínica:</p> <p>Cribado de casos por parte del programa de ITP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de la psicosis sin tratar <p>Recuperación tras la entrada en el programa de ITP²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de los síntomas psicóticos (ver detalles de las escalas clínicas de valoración psiquiátrica utilizadas en el Anexo 1) • Evaluación de la funcionalidad (ver detalles de las escalas clínicas de valoración funcional utilizadas en el Anexo 1) • Evaluación del estado global y la calidad de vida (ver detalles de las escalas clínicas de valoración psiquiátrica utilizadas en el Anexo 1) • Evaluación de los síntomas depresivos (ver detalles de las escalas clínicas de valoración psiquiátrica utilizadas en el Anexo 1) • Recaídas, remisión clínica y recuperación • Cumplimiento del tratamiento prescrito • Satisfacción de pacientes y familiares • Tentativas de suicidio • Suicidios consumados • Mortalidad por todas las causas • Ingresos hospitalarios
	<p>Objetivo específico 2:</p> <p>Impacto económico:</p> <p>Coste-efectividad de los programas de ITP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coste-efectividad incremental (CEI) por paciente de los programas de ITP <p>Otras medidas de evaluación económica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimización de costes de los programas de ITP
	<p>Objetivo específico 3</p> <p>Impacto social:</p> <p>Accesibilidad de los programas de ITP</p> <p>Retorno social de los programas de ITP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contacto social de los pacientes tras el tratamiento • Empleabilidad de los pacientes • Requerimiento de ayudas sociales

² Debido a la dificultad de establecer subdesenlaces específicos para evaluar la seguridad de los programas de ITP, para el presente informe se ha considerado agrupar los subdesenlaces en el desenlace de recuperación tras la entrada en el programa de ITP.

Tabla 2. Listado de los criterios de selección de los estudios definidos para el presente informe, según el formato PICO-D, para dar respuesta a los objetivos 1, 2 y 3. (continuación)

Descripción	Alcance del proyecto
Resultados	<p>Objetivo específico 3 (continuación) Impacto organizativo:</p> <p>Continuidad asistencial dentro del programa de ITP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrupción o abandono del tratamiento por parte de los pacientes (desvinculación) <p>Coordinación asistencial dentro del programa de ITP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de visitas realizadas por diferentes miembros de los equipos de intervención • Número de pacientes en tratamiento farmacológico y/o psicológico
Diseño de los estudios	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivos 1 y 3: revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con o sin metaanálisis (MA), ECA, estudios de cohortes, estudios longitudinales, y estudios de casos y controles. • Objetivo específico 2: estudios de evaluación económica, con diseño de minimización de costes, de coste-efectividad, de coste-utilidad y de coste-beneficio. Se han tenido en cuenta tanto evaluaciones económicas basadas en estudios clínicos (ECA u observacionales) como basadas en modelos (árbol de decisión, modelos de Markov y microsimulaciones). • No se han valorado estudios en la forma de artículos de opinión, cartas o editoriales, comunicaciones a congresos u otros estudios de los que solo se ha dispuesto del resumen. • Solo se han incluido estudios escritos en inglés, castellano o catalán. • Se han considerado todos los estudios publicados entre los años 2005 y 2022.

BLIPS: brief limited intermittent psychotic symptoms; CIE-10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades, versión española; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders cuarta edición; DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders quinta edición; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico.

II.2 Estrategia de la búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a los objetivos específicos 1, 2 y 3 del presente informe, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática. La búsqueda bibliográfica se realizó durante el mes de marzo de 2021 y se recuperaron todos los estudios relevantes publicados entre los años 2005 y 2021. Las bases de datos consultadas fueron: PubMed/Medline, CENTRAL (Cochrane Library), Scopus, PsycInfo, Epistemonikos, Web of Science. Posteriormente, en el mes de mayo de 2022, el equipo autor del informe valoró oportuno realizar una búsqueda bibliográfica de actualización. La estrategia de la búsqueda bibliográfica realizada puede consultarse en el Anexo 2, sección 2.1, y la descripción de la evidencia disponible en forma del diagrama de flujo PRISMA puede verse en la sección 3.1 de resultados.

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa EndNote (65) para proceder a la eliminación de las referencias duplicadas. La selección de estudios se ha

realizado examinando de forma independiente los títulos y los resúmenes de todas las referencias localizadas, conforme los criterios de inclusión predefinidos (**Tabla 2**), manualmente y mediante la aplicación web Rayyan (66) (LBS, LLM). Posteriormente, se ha realizado la lectura a texto completo de las publicaciones potencialmente relevantes para el estudio, incluyendo o excluyendo las publicaciones según el alcance del informe planteado (LBS, LLM). El listado de todas las publicaciones leídas a texto completo no incluidas en la síntesis de la evidencia, junto con el motivo de exclusión, se puede consultar en la **Tabla A1**, en el Anexo 2, sección 2.2.

II.3 Extracción de los datos y síntesis de la evidencia

Los datos de las publicaciones seleccionadas para la síntesis de la evidencia han sido extraídos por un miembro del equipo elaborador del presente informe (LLM) utilizando una plantilla en formato Excel previamente diseñada para este objetivo. El formulario de extracción de datos ha recogido los siguientes datos:

- Identificación del artículo: primer autor, año de publicación y país dónde se realizó el estudio.
- Diseño del estudio: tipo de diseño, objetivo del estudio –medida de resultado, descripción de la intervención y el comparador, población de estudio, criterios de inclusión y exclusión, período de reclutamiento y duración del seguimiento, tamaño muestral, metodología de aleatorización (si aplica), principales análisis estadísticos y financiación del estudio.
- Pregunta de investigación: características basales de los pacientes, incluyendo la fase de trastorno psicótico (EMAR, PEP o fase de recuperación tras el PEP), la edad, el género, la funcionalidad social, laboral, educacional, el diagnóstico y el abuso de sustancias psicoactivas.
- Resultados del estudio: clasificados según la dimensión y el desenlace.
- Conclusiones y comentarios de los autores.

Debido a la heterogeneidad observada entre los estudios seleccionados, no ha sido metodológicamente posible agrupar los datos extraídos de los distintos estudios y realizar un metaanálisis de los mismos. En consecuencia, se ha optado por realizar un análisis cualitativo de los estudios incluidos

mediante la síntesis narrativa de los datos obtenidos. Los resultados se han recogido en tablas de evidencia consultables en los anexos del presente informe. En caso de estudios individuales combinados en revisiones sistemáticas y metaanálisis (RSMA) incluidas, sus resultados se han descrito de forma individual y como parte del MA.

Para la presentación de los resultados correspondientes a los objetivos específicos 1, 2 y 3, se ha decidido categorizar la evidencia de la siguiente manera:

- I. Según el país de desarrollo del estudio: estudios de programas de ITP del continente europeo y estudios de programas de ITP fuera del continente europeo. La justificación de esta categorización se encuentra en la mayor similitud que presentan los sistemas de salud del ámbito europeo al SNS español, lo que permite una mejor comparativa de la intervención y el comparador a la realidad de España.
- II. Según el diseño de los estudios: se presenta en primer lugar la evidencia de los estudios de diseño ECA y tras ella, los resultados obtenidos en estudios observacionales (primero estudios de cohortes, luego estudios de casos-controles). La evidencia procedente de las RSMA, al combinar diversos estudios realizados en países del continente europeo y fuera el continente europeo, se presenta en un apartado precedente a los anteriores.
- III. Según la fecha de publicación de los estudios, de más antiguos a más modernos.

La evaluación de los resultados obtenidos se ha realizado en su globalidad y distinguiendo entre los estudios realizados en condiciones ideales (diseño ECA) y práctica clínica habitual (diseño observacional).

II.4 Valoración de la calidad y el riesgo de sesgo de la evidencia

Se ha realizado un análisis de la calidad de la evidencia obtenida para todos los estudios incluidos en el informe en función del tipo de diseño de cada estudio. La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue realizada por un miembro del equipo elaborador del presente informe (LLM). Otro miembro del equipo elaborador dio apoyo en la evaluación del riesgo de sesgo y resolvió las dudas existentes (MDE).

El análisis de la calidad de las RS de ECA se ha realizado mediante la herramienta AMSTAR-2 (67), la cual permite una evaluación crítica integral de las RS. Aunque este instrumento no proporciona una calificación

global, permite definir la calidad de las RS detallando la confianza que producen sus resultados en cuatro categorías: confianza alta, confianza media, confianza baja y confianza críticamente baja. AMSTAR-2 recoge un total de 16 dominios evaluables, que pueden ser calificados con la respuesta “sí”, “no” o bien como “sí parcial” en el caso que no se cumplan todos los elementos del dominio en cuestión. De los 16 dominios incluidos, 7 se consideran de naturaleza crítica, y la existencia de una o más debilidades en alguno de estos 7 dominios críticos reduce la confianza de la RS a baja o críticamente baja.

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de diseño ECA se ha utilizado la herramienta Cochrane RoB 2.0 (*Risk of Bias in Randomised Trials* (68)). Este instrumento permite evaluar el riesgo de sesgo en el efecto de la asignación de las intervenciones (el efecto de intención de tratar o *intention-to-treat*). Se han considerado cada uno de los cinco dominios definidos: secuencia de aleatorización (sesgo de selección); enmascaramiento de investigadores, evaluadores o participantes (sesgo de realización); seguimiento de los pacientes y análisis de los datos perdidos durante el seguimiento (sesgo de desgaste); enmascaramiento de la medida de resultados (sesgo de detección) y resultados descritos (sesgo de descripción selectiva de los resultados). Se han evaluado las preguntas planteadas por la herramienta RoB 2.0 y se ha asignado una clasificación de sesgo para cada dominio: bajo riesgo de sesgo, algunas inquietudes o alto riesgo de sesgo. Finalmente, se ha establecido una valoración global del riesgo de sesgo para cada estudio, otorgándose la clasificación de bajo riesgo de sesgo exclusivamente a los estudios cuyos cinco dominios fueron considerados con bajo riesgo de sesgo, algunas inquietudes a los estudios con uno o más dominios clasificados con algunas inquietudes y alto riesgo de sesgo a los estudios con uno o más dominios clasificados como de alto riesgo de sesgo. Debido a que la RS de Puntis, S. et al., 2020 (69) recibió la calificación de confianza alta, se ha considerado como válida la evaluación del riesgo de sesgo de los tres estudios ECA incluidos realizada en el marco de la mencionada RS (**ver apartado III.1.2.1.2**).

Para los estudios observacionales se ha utilizado el instrumento Cochrane ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies – of Interventions*) (70). Esta herramienta permite evaluar el riesgo de sesgo de estudios observacionales no aleatorizados o casi-aleatorizados, como estudios de cohortes o estudios de casos-contrroles. ROBINS-I evalúa un total de siete dominios de sesgo: dos dominios corresponden a antes de la intervención (sesgo de confusión y sesgo de selección), uno al momento de la intervención (sesgo de clasificación de la intervención) y cuatro a después de la intervención (sesgo de realización, sesgo de desgaste, sesgo de detección y sesgo de descripción selectiva de los resultados). Se han evaluado las preguntas planteadas por la herramienta ROBINS-I y se ha asignado una clasificación de sesgo para cada uno de los siete dominios: bajo

riesgo de sesgo, riesgo de sesgo moderado, riesgo de sesgo grave y riesgo de sesgo crítico. Finalmente, se ha establecido una valoración global del riesgo de sesgo para cada estudio: riesgo de sesgo bajo (todos los dominios mostraron un riesgo de sesgo bajo); riesgo de sesgo moderado (todos los dominios mostraron un riesgo de sesgo bajo o moderado); riesgo de sesgo grave (detección de uno o más dominios con riesgo de sesgo grave); riesgo de sesgo crítico (detección de uno o más dominios con riesgo de sesgo crítico).

Finalmente, para los estudios económicos se han empleado las Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0, de Osteba – Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, País Vasco (71)). Las FLC permiten evaluar la calidad metodológica de los análisis de evaluación económica, clasificando la evidencia aportada por el estudio como alta, media, baja o no valorable, en función de la valoración de seis dominios diferenciados. Los dominios considerados son la pregunta de investigación (PICO-D), el método, los resultados, las conclusiones, los conflictos de interés y la validez externa de la evaluación económica.

II.5 Desarrollo de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España

La respuesta al objetivo específico 4 se ha desarrollado mediante cuatro etapas: primero, un proceso de identificación; segundo, una etapa de selección; tercero, un proceso de priorización y cuarto, una etapa de definición de indicadores de estructura, proceso y resultado para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España (LBS, LLM, ABV, ELP, MDE), cuya metodología se describe a continuación.

II.5.1 Identificación de indicadores

Primeramente, se realizó un proceso de identificación de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP mediante una revisión no sistemática de la literatura científica y la literatura gris realizada en marzo de 2021, con el objetivo de identificar posibles indicadores de evaluación de programas de ITP. El listado completo de publicaciones consultadas para esta búsqueda puede verse en el Anexo 3, sección 3.1 del presente informe. El análisis de las publicaciones mencionadas reportó un total de 107 posibles indicadores, los cuales fueron candidatos en la fase de selección.

II.5.2 Selección de indicadores

Se realizó una selección de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP a partir de los 107 indicadores identificados, mediante un ejercicio de selección elaborado por parte de un grupo de profesionales de los programas de ITP en España. Para ello, se contactó con siete profesionales de diversos programas de ITP en España para solicitarles su colaboración. Se seleccionó a los coordinadores de los programas de ITP españoles que presentaban indicadores, según el Libro Blanco de la ITP en España (7). Un total de cinco profesionales correspondientes a cinco programas de ITP españoles aceptaron participar: un representante del Programa de Intervención Precoz para Primeros Episodios Psicóticos de la Comunidad Foral de Navarra; un representante del Programa de Intervención Temprana en Psicosis de Cantabria; un representante del Programa de Intervención en Psicosis Adolescente del Hospital Gregorio Marañón, de la Comunidad de Madrid; un representante del Programa Tratamiento de Primeros Episodios Psicóticos del Hospital Francesc de Borja de Gandía de la Comunidad Valenciana y un representante de la Direcció de Salut Mental del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, de Cataluña.

Este ejercicio de selección se realizó en dos fases, cuyos detalles pueden consultarse en el Anexo 3, sección 3.2 del presente informe. Se consideró relevante priorizar una cifra total de 20 indicadores tras revisión del documento de consenso del programa PAE-TPI de Cataluña (2). Sin embargo, el desarrollo de este ejercicio no permitió la selección de un número adecuado de indicadores para dar respuesta al objetivo planteado. Para ajustarse a esta cifra, se llevó a cabo un ejercicio de revisión de los potenciales indicadores con la finalidad de identificar posibles redundancias por parte del equipo de AQuAS, que fue posteriormente revisado y validado por las asesoras clínicas y autoras del presente informe (ABV, ELP). Finalmente, se obtuvo un listado de 49 potenciales indicadores.

II.5.3 Priorización de indicadores

El número de potenciales indicadores obtenido al finalizar la fase de selección había resuelto redundancias, pero no fue efectivo reduciendo de forma suficiente el número de indicadores. Esta circunstancia requirió definir un procedimiento de priorización para conseguir aproximarse al número deseado de indicadores. Se consideró imprescindible que se incluyeran tanto indicadores de estructura como de proceso y resultado, y que existiera una correcta representación de indicadores de efectividad clínica, de impacto económico, social y organizativo. Para ello, se realizó una priorización individualizada del listado de 49 indicadores seleccionados por parte de cada asesora clínica (ver detalles en el Anexo 3, sección 3.3). Cada

asesora priorizó un total de 20 indicadores considerando la pregunta de investigación definida según la PICO-D del presente informe y la correcta representatividad de los tres tipos de indicadores (estructura, proceso y resultado) y de los cuatro dominios de interés (efectividad clínica, impacto económico, impacto social e impacto organizativo).

Finalmente, se diseñó y definió una fórmula de priorización en la que se incluyeron los siguientes componentes: la evidencia publicada del indicador (número de publicaciones y año de publicación, fase de identificación), la utilización del indicador por parte de algún programa de ITP ya establecido en nuestro país, la puntuación recibida por los cinco profesionales de los programas de ITP (fase de selección) y la priorización otorgada por las expertas clínicas del presente informe (fase de priorización). Los detalles de valoración de cada criterio incluido pueden consultarse en el Anexo 3, sección 3.3 del presente informe.

II.5.4 Definición de indicadores

Se ha generado una ficha de cada indicador para la evaluación de la implementación de un programa de ITP priorizado (72), que incluye el título, la fórmula de cálculo, el tipo de indicador, la dimensión y el desenlace (ver **Tabla 3**), la definición, la interpretación o estándar, las fuentes de datos para obtenerlo, la justificación, la puntuación obtenida en la fórmula de priorización y la bibliografía seleccionada. La metodología detallada de la definición de la ficha de cada indicador puede consultarse en el Anexo 3, sección 3.4 del presente informe.

Tabla 3. Descripción de las dimensiones y desenlaces establecidos para la definición de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en el SNS español.

Dimensión	Desenlaces
Efectividad clínica	Cribado de casos por parte del programa de ITP
	Recuperación tras entrada en el programa de ITP
Impacto económico	Coste-efectividad de los programas de ITP
Impacto social	Accesibilidad al programa de ITP
	Retorno social del programa de ITP
Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP
	Continuidad asistencial dentro del programa de ITP (o desvinculación)

ITP: intervención temprana en psicosis

II.6 Análisis descriptivo del impacto hospitalario de los trastornos psicóticos

Para la contextualización de este informe (ver apartado Introducción) se ha realizado un análisis descriptivo del número y la duración de las hospitalizaciones debidas a trastornos psicóticos con los datos disponibles en el RAE-CMBD (40). Los datos han sido obtenidos por un miembro elaborador del presente informe (LLM) a fecha de 6 de mayo de 2022 y representan los datos más actualizados disponibles, correspondientes a los años 2019 y 2020. Solo se han considerado los contactos de tipo hospitalario en centros pertenecientes al SNS público y para la franja de edad de 15 a 34 años (ambos incluidos). Debido al impacto de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 a nivel hospitalario en nuestro país, se ha considerado oportuno presentar los datos correspondientes a los años 2019 y 2020.

Para el análisis se han considerado los diagnósticos según la codificación de la CIE-10-ES (4ª edición de enero 2022) (64), que incluye a los trastornos psicóticos en el capítulo 05 “Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico (F01-F99)”, con los códigos siguientes:

- **F01-F09:** trastornos mentales debidos a afectaciones fisiológicas conocidas.
- **F10-F19:** trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicoactivas.
- **F20-F29:** esquizofrenia, trastorno esquizotípico, delirante y otros trastornos psicóticos no relacionados con el estado de ánimo.
- **F30-F39:** trastornos del estado de ánimo (afectivos).

La relación de códigos del CIE-10-ES utilizada para el análisis presentado es la siguiente:

- Para el cálculo del número y duración de las hospitalizaciones totales se han considerado todos los diagnósticos incluidos en la CIE-10-ES (A00-U49).
- Para el cálculo del número y duración de los ingresos debidos a trastornos mentales se han incluido todos los códigos comprendidos en el capítulo 5 (F01-F99).
- Para el cálculo del número y duración de las hospitalizaciones debidas a trastornos psicóticos se han considerado los códigos correspondientes a la población definida para el presente informe (véase **Tabla A4** del Anexo 4).

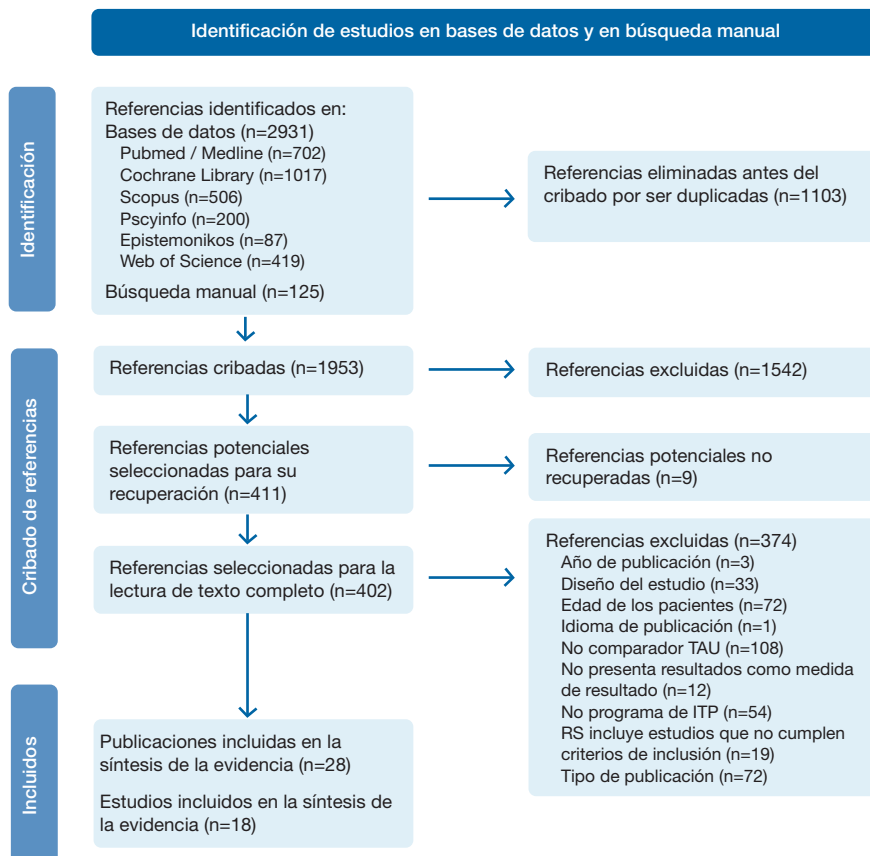
III. Resultados

III.1 Descripción de la evidencia disponible para evaluar los programas de ITP

III.1.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica sistemática para responder a los objetivos específicos 1, 2 y 3 recuperó un total de 3056 referencias, correspondientes a 2931 referencias identificadas en bases de datos y 125 en búsqueda manual. Del total de 3056 referencias identificadas, 1103 se excluyeron por tratarse de registros duplicados. La **Figura 4** presenta el diagrama de flujo PRISMA con los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada.

Figura 4. Diagrama descriptivo con la selección de las referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica realizada. Adaptado y modificado de Page, MJ.; et al. (73).



Tras realizarse el cribado por título y resumen, un total de 402 publicaciones fueron consideradas como potencialmente relevantes y fueron leídas a texto completo. De las referencias revisadas a texto completo, se excluyeron un total de 374 publicaciones por no cumplir alguno de los criterios de selección preestablecidos (detallados en el apartado de métodos *2.1 Criterios de selección de estudios* del presente informe). El listado completo de las publicaciones excluidas tras la lectura a texto completo puede consultarse en la **Tabla A1** (Anexo 2). Tras la exclusión de publicaciones una vez leídas a texto completo, finalmente se incluyeron en la síntesis de la evidencia un total de 28 publicaciones, que correspondieron a un total de 18 estudios (**Figura 4**).

III.1.2 Descripción y calidad de los estudios seleccionados

La búsqueda bibliográfica identificó un total de 28 publicaciones coincidentes con los criterios de inclusión y exclusión definidos para el presente informe: Rosenbaum et al., 2005 (74); Grawe et al., 2006 (75); Morken et al., 2007 (76); Harris et al., 2008 (58); Fowler et al., 2009 (77); Mihalopoulos et al., 2009 (78); Serretti et al., 2009 (79); Chen et al., 2011 (80); Wong et al., 2011 (81); McCrone et al., 2013 (82); Sigrúnarson et al., 2013 (83); Chan et al., 2015 (84); Chang et al., 2015 (85); Chang et al., 2016 (86); Chang et al., 2017a (87); Chang et al., 2017b (88); Liffick et al., 2017 (89); Malla et al., 2017 (90); Albert et al., 2017 (91); Chan et al., 2018 (92); Chang et al., 2018 (93); Nishida et al., 2018 (94); Lutgens et al., 2019 (95); Puntis et al., 2020 (69); Iyer et al., 2021 (96); Groff et al., 2021 (97); Kam et al., 2021 (98) y Sediqzadah et al., 2022 (99), correspondientes a un total de 18 estudios.

Los 18 estudios incluidos en este informe responden a los tres primeros objetivos (objetivos específicos 1, 2 y 3) y sus respectivos desenlaces de la siguiente manera:

- **Objetivo específico 1** (efectividad clínica): una RSMA (69), seis estudios ECA (74, 75, 85, 90, 91, 94), cuatro estudios observacionales con diseño de cohortes (58, 77, 78, 89) y cuatro estudios observacionales con diseño caso-control (80, 81, 84, 92) aportan resultados.
- Cribado de casos por parte del programa de ITP: cuatro estudios ECA (85, 90, 91, 94), un estudio observacional con diseño de cohortes (78) y tres estudios observacionales con diseño caso-control (80, 84, 92).
- Recuperación tras la entrada en el programa de ITP: una RSMA (69), seis estudios ECA (74, 75, 85, 90, 91, 94), cuatro estudios observacionales con diseño de cohortes (58, 77, 78, 89) y cuatro estudios observacionales con diseño caso-control (80, 81, 84, 92).
- **Objetivo específico 2** (impacto económico): un estudio ECA (90), dos estudios observacionales con diseño de cohortes (78, 89), un estudio observacional con diseño caso-control (81) y tres estudios con diseño de evaluación económica (79, 82, 99) aportan resultados.
- Coste-efectividad de los programas de ITP: un estudio ECA (90), un estudio observacional con diseño de cohortes (78), un estudio observacional con diseño caso-control (81) y un estudio con diseño de evaluación económica (99).

- Otras medidas de evaluación económica: dos estudios observacionales con diseño de cohortes (78, 89), un estudio observacional con diseño caso-control (81) y dos estudios con diseño de evaluación económica (79, 82).
- **Objetivo específico 3** (impacto social y organizativo): una RSMA (69), seis estudios ECA (74, 75, 85, 90, 91, 94), dos estudios observacionales con diseño de cohortes (78, 89) y tres estudios observacionales con diseño caso-control (80, 81, 84) aportan resultados.

Impacto social

- Accesibilidad de los programas de intervención temprana en trastornos psicóticos. Ningún estudio aporta resultados.
- Retorno social de los programas de intervención temprana en trastornos psicóticos. Una RSMA (69), cuatro estudios ECA (74, 85, 91, 94), un estudio observacional con diseño de cohortes (78) y dos estudios observacionales con diseño caso-control (80, 84).

Impacto organizativo

- Continuidad asistencial dentro del programa de intervención temprana en trastornos psicóticos. Una RSMA (69), cuatro estudios ECA (85, 90, 91, 94), y un estudio observacional con diseño caso-control (80).
- Coordinación asistencial dentro del programa de intervención temprana en trastornos psicóticos. Cinco estudios ECA (75, 85, 90, 91, 94), un estudio observacional con diseño de cohortes (89) y tres estudios observacionales con diseño caso-control (80, 81, 84).

Globalmente, de los 18 estudios incluidos, tres estudios observacionales han presentado exclusivamente resultados de efectividad clínica y tres estudios de evaluación económica únicamente de impacto económico. No se han identificado estudios que aportaran exclusivamente información del impacto social u organizativo de los programas de ITP. Los 12 estudios restantes han ofrecido datos de, como mínimo, dos objetivos del informe. En el Anexo 5 del presente informe se presentan las tablas matriz de evidencia (**Tablas A5-A8**), que detallan la relación de estudios que aportan datos a cada desenlace, desglosados por los subdesenlaces o medidas de resultado analizados en el presente informe (ver sección 2.1 *Criterios de selección de estudios*).

A continuación, se describen las características y la calidad/riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe, clasificados según el tipo de diseño (RSMA, ECA, estudios observacionales y de evaluación

económica). En el apartado de diseño del estudio de cada estudio incluido se presentan también las dimensiones evaluadas.

III.1.2.1. Revisiones sistemáticas

La búsqueda bibliográfica realizada aportó únicamente una publicación, de diseño RSMA, que cumpliera con los criterios de inclusión y exclusión definidos para el presente informe.

III.1.2.1.1 Descripción de las características de cada RS incluida

1. Puntis, S.; et al., 2020 [(69)]

Diseño del estudio

La RSMA incluida en el presente informe fue desarrollada por Puntis, S., et al. y publicada el año 2020 (69). Su objetivo fue evaluar la duración óptima de los programas de ITP, revisando la evidencia existente respecto a la extensión de los programas de ITP (la ampliación de la duración de los programas de ITP) para pacientes con PEP o en fase de recuperación tras PEP. Se excluyeron estudios que evaluaran a pacientes con EMAR. Para ello, se plantearon dos objetivos principales: primero, un análisis de la comparación entre programas de ITP ampliados y la atención convencional a los trastornos psicóticos; y segundo, una comparación entre programas de ITP ampliados y programas de ITP de duración estándar seguidos de atención convencional a los trastornos psicóticos. Sin embargo, esta RSMA no pudo identificar ningún estudio que cumpliera sus criterios de inclusión y que diera respuesta al primer objetivo principal que se planteaba dicha RSMA. Sí pudieron identificar tres estudios que dieran respuesta a su segundo objetivo principal. Por ello, esta RSMA incluye resultados de un total de tres estudios de diseño ECA: el estudio **EASY Extended**, cuya referencia principal es Chang, W. C.; et al., 2015 (85), el estudio de **extensión del programa de ITP de la McGill University Network**, cuya referencia principal es Malla, A.; et al., 2017 (90) y el estudio **OPUS-II**, cuya referencia principal es Albert, N.; et al., 2017 (100).

Los tres estudios de diseño ECA incluidos en la RSMA de Puntis et al., 2020 (69) también han sido incluidos en el presente informe de forma individualizada.

Características de los pacientes incluidos

En total, los tres estudios incluidos en la RSMA abarcaron un total de 780 participantes, 352 mujeres y 428 hombres. La media de edad de los pacientes incluidos fue de entre 20,3 años en Chang, W. C.; et al., 2015 (85) y 25,6 años en Albert, N.; et al., 2017 (100). Las demás

características de los pacientes incluidos pueden consultarse en el apartado correspondiente a cada estudio de manera individualizada (ver apartado ensayos clínicos aleatorizados).

Características de la intervención y el comparador

Los tres estudios incluidos en la RSMA compararon programas de ITP ampliados y programas de ITP de duración estándar seguidos de atención convencional a los trastornos psicóticos. En los tres estudios, los pacientes recibieron un total de 24 meses de tratamiento en un programa de ITP y fueron aleatorizados a continuar en el programa de ITP o bien a ser transferidos a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Los programas de ITP de duración ampliada tuvieron una extensión de 36 meses en un estudio (24 meses antes de la aleatorización + 12 meses de extensión en Chang, W. C.; et al., 2015 (85)) y 60 meses en los otros dos estudios (24 meses antes de la aleatorización + 36 meses de extensión en Malla, A.; et al., 2017 (90) y Albert, N.; et al., 2017 (100)). El comparador fue un programa de ITP de 24 meses seguido de una aleatorización a 12 meses de atención convencional en Chang, W. C.; et al., 2015 (85) y un programa de ITP de 24 meses seguido de una aleatorización a 36 meses de atención convencional en los otros dos estudios (90, 100). La duración del seguimiento tras la aleatorización fue de 36 meses en Chang, W. C.; et al., 2015 (85) y Malla, A.; et al., 2017 (90) y de 41 meses en Albert, N.; et al., 2017 (100). Un subanálisis de esta RSMA analizó solo los estudios que acumularon 60 meses de programa de ITP, que fueron Malla et al., 2017 (90) y Albert et al., 2017 (91). Las demás características de la intervención y el comparador pueden consultarse en el apartado correspondiente a cada estudio de manera individualizada (ver apartado III.1.2.2 *Ensayos clínicos aleatorizados*).

III.1.2.1.2 Calidad de la RSMA incluida

La calidad de la RSMA de Puntis, S.; et al., 2020 (69) según la herramienta AMSTAR-2 es de confianza alta, ya que responde favorablemente a los 16 dominios evaluables. Además, la RSMA presenta de manera sistemática la evaluación de la calidad para los tres estudios de diseño ECA incluidos (85, 90, 91), según indicaciones del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (101). Los tres estudios incluidos en la RSMA presentaron alto riesgo de sesgo debido, principalmente, a la falta de enmascaramiento de los participantes y el personal debido a la naturaleza de la intervención analizada. Ninguno de los tres estudios mostró alto riesgo de sesgo en relación con el dominio de la secuencia de aleatorización y los resultados descritos. Un estudio presentó alto riesgo de sesgo en los dominios de enmascaramiento de la medida de resultados y del seguimiento de los pacientes y análisis de los datos perdidos durante el seguimiento. Finalmente, otro estudio mostró algunas inquietudes en el dominio del seguimiento de

los pacientes y análisis de los datos perdidos durante el seguimiento. La tabla completa de valoración de la calidad según la herramienta AMSTAR-2 para la RSMA evaluada en el presente informe puede consultarse en el Anexo 6, sección 6.1 (**Figura A1**).

III.1.2.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Las 16 publicaciones con diseño ECA identificadas en este informe correspondieron a un total de seis estudios con diseño ECA. De estos seis estudios, tres evaluaron como intervención un programa de ITP y, como comparador, la atención convencional a los trastornos psicóticos, y los otros tres evaluaron como intervención un programa de ITP ampliado y como comparador la vuelta a la atención convencional tras un programa de ITP de duración estándar. Los tres últimos estudios ECA mencionados corresponden a los tres estudios incluidos en la RSMA de Puntis, S.; et al., 2020 (69).

Respecto a los tres estudios de diseño ECA que evaluaron un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos, el primero fue desarrollado en Dinamarca [Rosenbaum, B.; et al., 2005 (74)]; el segundo en Noruega [Grawe, R. W.; et al., 2006 (75)] y el tercero en Japón [Nishida, A.; et al., 2018 (94)]. Los otros tres estudios, cuyo objetivo fue la evaluación de un programa de ITP prolongado respecto a la vuelta a la atención convencional, se desarrollaron en Hong Kong (85), en Dinamarca (91) y en Canadá (90).

Los seis estudios de diseño ECA analizados tuvieron como objetivo la evaluación de una o más de las cuatro dimensiones evaluadas por el presente informe: la efectividad clínica, el impacto económico, el impacto social o el impacto organizativo de los programas de ITP respecto a la atención convencional. La tabla de evidencia que muestra las características de los estudios de diseño ECA incluidos en el presente informe puede consultarse en el Anexo 7 (**Tabla A9**). Se presentan los estudios en orden cronológico de publicación, considerando la fecha de publicación del artículo primario como fecha de publicación de cada estudio. Seguidamente, se presentan las características de los seis estudios con diseño ECA incluidos en la presente revisión.

III.1.2.2.1 Descripción de las características a nivel de cada ensayo clínico aleatorizado incluido

1. Danish National Schizophrenia Project (Dinamarca)
[Rosenbaum, B.; et al., 2005, (74)]

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de diseño ECA, multicéntrico (16 centros participantes), abierto y de grupos paralelos (1:2), realizado en el marco

de la Red de Salud Mental de Dinamarca. Su objetivo es evaluar la eficacia clínica, así como el impacto social de dos intervenciones de tipo programa de ITP (una parcial, una completa) respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos incipientes. Se excluyeron pacientes con discapacidad intelectual o daño orgánico cerebral y pacientes con conocimiento inexistente o limitado del idioma danés. Las dos intervenciones y el comparador tienen una duración de un mínimo de 24 meses, aunque la evaluación de desenlaces se realiza un año tras la inclusión.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 562 pacientes, distribuidos entre los dos grupos de intervención (intervención parcial: 119 pacientes; intervención completa: 139 pacientes) y el comparador (304 pacientes). La edad de los pacientes incluidos en el estudio es de 24,1 (16,2-35,9) años (mediana, rango), con una edad en el momento del debut del trastorno psicótico de 21 (6-35) años. Un 64 % son de sexo masculino. En el momento de la inclusión, un 24 % no presenta ninguna relación de amistad y un 25 % se encontraba desempleado el último año. El 74 % de los pacientes incluidos no presentaba una educación superior y el 89 % no estaba ni había estado casado con anterioridad. Un 55 % del total se encontraba viviendo de forma independiente a la inclusión, mientras que una cuarta parte residía con los progenitores. Respecto al diagnóstico psiquiátrico, un 68 % presentó esquizofrenia, un 11 % un trastorno esquizotípico, un 9 % trastorno psicótico breve, un 5 % un trastorno esquizoafectivo y, finalmente, un 7 % otros diagnósticos dentro de los trastornos psicóticos. En el año anterior a la inclusión en el estudio, un 44 % de pacientes no había requerido ningún ingreso hospitalario. Un 48 % presentó ingresos hospitalarios con duración total menor de tres meses, un 5 % con duración de entre tres y seis meses y un 3 % del total tuvo ingresos con duración superior a seis meses. Los pacientes mostraron una sintomatología similar al inicio de estudio, con un 78 % de pacientes con síntomas psicóticos moderados o graves en el momento de la inclusión. La determinación de síntomas mediante la escala GAF mostró unos valores medios de 32 (10-80) puntos (mediana, rango). La evaluación de los síntomas positivos mediante la escala de PANSS resultó en una puntuación mediana de 18 (7-40) puntos. Sin embargo, se observaron diferencias basales en los pacientes incluidos en la determinación de síntomas negativos mediante la escala de PANSS: los pacientes que recibieron la intervención en forma de programa parcial de ITP mostraron basalmente un valor superior de síntomas negativos (21 [7-41] puntos vs. 17 [7-46] puntos en el programa de ITP completo y 20 [7-46] puntos en la atención convencional, $p=0,02$). La evaluación de la funcionalidad mediante la escala de GAF mostró

unos valores medios de 36 (10-80) puntos. Finalmente, un 27 % de los pacientes fueron diagnosticados con un abuso de sustancias psicoactivas al inicio del estudio.

Características de la intervención y el comparador

Este estudio plantea dos intervenciones diferenciadas. La primera intervención, que sería equivalente a un programa de ITP parcial, incluye tratamiento farmacológico a demanda, psicoterapia individual y grupal y un apoyo social pautado, además de la atención convencional a los trastornos psicóticos. Esta primera intervención no incluye un tratamiento comunitario dirigido, ni terapia familiar o social. La segunda intervención, que correspondería a un programa de ITP completo, se presenta en forma de un programa integrativo que incluye terapia farmacológica a bajas dosis, tratamiento comunitario dirigido, psicoterapia familiar y educacional y terapia social pautada.

El comparador de este estudio es la atención convencional a los trastornos psicóticos, que incluye terapia farmacológica a demanda y terapia psicosocial según necesidad del paciente y disponibilidad de recursos clínicos.

Pérdidas de seguimiento

El estudio incluyó inicialmente un total de 562 pacientes, de los cuales se obtuvieron datos al primer año de seguimiento en 450 pacientes (80 % del total).

2. International Optimal Treatment (Noruega)

[Grawe, RW.; et al., 2006 (75) / Morken, G.; et al., 2007 (76) / Sigrúnarson, V.; et al., 2013 (83)]

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de diseño ECA, unicéntrico, abierto y de grupos paralelos (3:2), realizado en el marco de los servicios de salud mental del condado de Sør-Trøndelag, en Noruega, y centralizado en el Hospital Universitario St. Olav (Trondheim, Noruega). Su objetivo es evaluar la eficacia clínica y el impacto organizativo de un programa de ITP en comparación con la atención convencional a los trastornos psicóticos. Se excluyeron pacientes con PEP de más de dos años de evolución, PEP debido al abuso de sustancias psicoactivas, pacientes con discapacidad intelectual y pacientes que pudieran residir de manera fija en la zona del estudio a lo largo de la duración del mismo.

Se han identificado un total de tres publicaciones relacionadas con este estudio. La publicación de Grawe et al., 2006 (75) comunica los principales desenlaces a los dos años del inicio del tratamiento; la publicación de Morken et al., 2007 (76) presenta los resultados del

cumplimiento del tratamiento a los dos años del inicio del tratamiento y la publicación de Sigrúnarson et al., 2013 (83) presenta los resultados doce años después de finalizar el tratamiento.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 50 pacientes, distribuidos entre 30 pacientes en el grupo de intervención y 20 pacientes en el grupo del comparador. La edad media de los pacientes fue de 25,4 (4,6) años (media, DE) y el 62 % fueron hombres. El 16 % de la población no presentaba ningún contacto familiar o un contacto familiar muy limitado en el momento de la inclusión en el estudio, mientras que el 56 % residía con ellos y el 14 % restante, aun viviendo independizado, mantenía como mínimo un contacto semanal con su familia. Respecto a los diagnósticos psiquiátricos, un 80 % presentaron esquizofrenia, un 12 % un trastorno de tipo esquizoafectivo y el 8 % restante, un trastorno esquizofreniforme. Más de 8 de cada 10 pacientes incluidos (84%) habían requerido algún ingreso psiquiátrico antes del estudio, con una duración media de los ingresos en los últimos 12 meses de 124 (105) días. La evaluación de síntomas al inicio del estudio se realizó mediante la escala BPRS. Los pacientes mostraron una puntuación media de 40 (7,6) puntos. El análisis de la funcionalidad global mediante la escala de GAF mostró unos resultados de 50 (10,6) puntos (media, DE). Entre los pacientes que recibían tratamiento farmacológico al inicio del estudio, la dosis media fue de 229 (113) mg (media, DE, expresado como dosis equivalente de clorpromazina).

Características de la intervención y el comparador

Este estudio plantea una intervención en forma de programa de ITP, el cual comprende un tratamiento multidisciplinar que incluye farmacoterapia y seguimiento clínico similar al proporcionado por la atención convencional y complementado con sesiones de psicoeducación familiar, cognitiva y de comportamiento. También se ofrece apoyo orientado a la resolución de problemas, un seguimiento intensivo de las crisis psicóticas (en domicilio) y sesiones de trabajo en estrategias de comportamiento y habilidades cognitivas individuales. El tratamiento se realizó mayormente en el domicilio del paciente y se ajustó a las necesidades de cada paciente. En general, los pacientes recibieron terapia una vez a la semana (1 hora) durante los primeros dos meses. Tras los dos primeros meses, se les ofreció una sesión cada tres semanas hasta completar el primer año de tratamiento y, tras ello, una sesión mensual hasta completar el segundo año de tratamiento. En las etapas de crisis y recaídas, se ofrecieron sesiones intensivas de tres días a la semana en el domicilio del paciente, normalmente complementadas con contacto telefónico regular.

El comparador, la atención convencional, ofrece seguimiento clínico a los pacientes, tratamiento farmacológico, apoyo habitacional y tratamiento orientado a la resolución de crisis y la rehabilitación. También ofreció psicoeducación de duración limitada y psicoterapia de apoyo. La atención convencional se proporcionó desde los servicios de consultas externas hospitalarias en el 80 % de los casos, y desde la atención primaria en el 20 % restante. La ratio de pacientes/personal fue de 1:10, tanto en el programa de ITP como en la atención convencional. La duración de la intervención y el comparador fue de un total de 24 meses.

Pérdidas de seguimiento

De los 50 pacientes incluidos en el estudio, tres de los 30 pacientes (10 %) del programa de ITP y cuatro de los 20 pacientes (20 %) del grupo de atención convencional abandonaron el estudio antes de su finalización. Globalmente, siete de 50 pacientes (14 % del total) no finalizaron los 24 meses de tratamiento.

3. EASY extended (Hong Kong)

[Chang, W. C.; et al., 2015 (85) / Chang, K.; et al., 2016 (86) / Chang, W.; et al., 2017a (87) / Chang, W.; et al., 2017b (88) / Chang, W.; et al., 2018 (93) / Kam, C. T. K.; et al., 2021 (98)]

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de diseño ECA, multicéntrico (cinco centros participantes), abierto y de grupos paralelos (1:1), realizado en el marco del programa de ITP EASY (*Early Assessment Service for Young People with Psychosis*) en Hong Kong (Región Administrativa Especial de la República Popular China). Su objetivo es evaluar la eficacia clínica, así como el impacto social y organizativo de extender 12 meses el tratamiento en un programa de ITP respecto a ser transferido a 12 meses de atención convencional a los trastornos psicóticos tras 24 meses de tratamiento en un programa de ITP. Se excluyeron pacientes con discapacidad intelectual, pacientes con PEP debido al abuso de sustancias psicoactivas, pacientes con psicosis secundaria a una patología clínica identificada y pacientes con conocimiento inexistente o limitado del idioma chino cantonés.

Se han identificado un total de seis publicaciones relacionadas con este estudio. La publicación de Chang et al., 2015 (85) presenta los desenlaces principales del estudio a los doce meses de iniciar el tratamiento. La publicación de Chang et al., 2016 (86) presenta un subanálisis predictivo de la remisión funcional a los doce meses de iniciar el tratamiento. Existen dos publicaciones del año 2017: Chang et al., 2017a (87) presenta los resultados a 24 y 36 meses tras iniciar el

tratamiento; mientras que Chang et al., 2017b (88) presenta los datos de un subanálisis de los factores implicados en la desmotivación a los doce meses de iniciar el tratamiento. La publicación de Chang et al., 2018 (93) presenta los resultados de un subanálisis de los factores relacionados con la remisión funcional a los 36 meses de iniciar el tratamiento. Finalmente, la publicación de Kam et al., 2021 (98) evalúa las diferentes trayectorias y los diferentes factores implicados en la evolución de la calidad de vida a los 36 meses de iniciar el tratamiento.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 160 pacientes, distribuidos entre 82 pacientes en el grupo de intervención y 78 pacientes en el grupo comparador. No se observaron diferencias significativas en las características basales de los dos grupos de pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes tenían 22,9 (3,2) años (media, DE) en el momento de la aleatorización a continuar en tratamiento ITP o ser transferidos a la atención convencional. La edad de debut del trastorno psicótico fue de 20,2 (2,9) años en el grupo de ITP y de 20,3 (3,3) años en el grupo de atención convencional (grupo TAU) y la forma de debut fue gradual (<1 mes) en el 66 % de pacientes del grupo de ITP y en el 56 % de los pacientes del grupo TAU. El 51 % de la población fue de género masculino. Seis de cada 10 pacientes en el grupo ITP y el 65 % de pacientes del grupo TAU tenían un empleo en el momento de la aleatorización. Sin embargo, solo el 24 % de los pacientes del grupo ITP y el 27 % de los pacientes del grupo TAU habían recibido educación terciaria o superior. El 94 % de pacientes del grupo ITP y el 97 % del grupo TAU eran solteros. Respecto al diagnóstico psiquiátrico, un 81,9 % presentaron esquizofrenia, un 9,4 % una psicosis de tipo afectivo (incluye trastorno bipolar o depresivo con rasgos psicóticos) y un 8,8 % una psicosis de tipo no afectivo (incluyendo trastornos psicóticos breves, trastornos delirantes y otras psicosis no determinadas). El 66 % de los pacientes del grupo ITP y el 60 % de los pacientes del grupo TAU presentaron ingresos psiquiátricos previos. La evaluación de los síntomas psicóticos se realizó mediante la escala PANSS. Los pacientes del grupo de ITP presentaron una puntuación de 9,3 (3,3) puntos en la evaluación de síntomas positivos, en comparación con los pacientes del grupo TAU, cuya puntuación fue de 9,1 (2,9) puntos. Respecto a los síntomas negativos, las puntuaciones fueron de 11,7 (5,2) puntos en el grupo de ITP y 12,3 (5,6) puntos en el grupo TAU. La puntuación global en la escala de PANSS fue de 24,5 (7,4) puntos en el grupo de ITP, y de 24,5 (6,3) puntos en el grupo TAU. Se evaluó el estado de depresión al inicio del estudio mediante la escala de CDS, con una puntuación de 2,8 (3,4) puntos en el grupo de ITP y de 2,9 (3,5) puntos en el grupo de TAU. El 6 % de los pacientes en el grupo de ITP y el 4 % de los pacientes en el grupo TAU tuvieron, como mínimo, una

tentativa autolítica antes de entrar en el estudio. Finalmente, respecto al tratamiento antipsicótico previo, la gran mayoría de pacientes del grupo ITP (82 %) y del grupo TAU (85 %) recibían tratamiento con un fármaco antipsicótico de 2ª generación en el momento de la aleatorización. La dosis media de fármaco antipsicótico fue de 307 (256) mg en el grupo ITP y de 300 (253) mg en el grupo TAU (media, DE, expresado como dosis equivalente de clorpromazina).

Características de la intervención y el comparador

Este estudio se inicia cuando los pacientes han completado un total de 24 meses en tratamiento en el programa de ITP de Hong Kong, el programa EASY. Así, todos los pacientes reciben durante 24 meses el programa de ITP, que comprende tres módulos de tratamiento llamados PIPE (*Psychological Intervention Programme in Early Psycosis*). El primer módulo, que reciben todos los pacientes, comprende psicoeducación, terapia dirigida a garantizar el cumplimiento del tratamiento y psicoterapia en forma de técnicas de manejo del estrés y prevención de recaídas. Además, según necesidad clínica, algunos pacientes reciben los módulos II y III, que incluyen psicoterapia para reducir la sintomatología psicótica, y terapia cognitivo-conductual si muestran sintomatología psicótica persistente. El programa EASY también ofrece apoyo familiar. La ratio paciente/gestor de casos es de 1:80, aproximadamente. El grupo de intervención recibe, tras los 24 meses iniciales, una extensión de 12 meses de tratamiento en el programa EASY, mientras que el grupo de control abandona el programa de ITP y es transferido a la atención convencional. La atención convencional es el seguimiento clínico convencional a los trastornos mentales en Hong Kong, con un apoyo comunitario muy limitado y dedicado exclusivamente a dar respuesta a las crisis y exacerbaciones de la sintomatología psicótica. La duración de la intervención y del comparador es de 12 meses, lo que, seguidos a los 24 meses iniciales de tratamiento ITP, conforman un total de 36 meses en el programa de ITP para los pacientes del grupo de la intervención, y un total de 24 meses de programa ITP y 12 meses de atención convencional para el grupo del comparador.

Pérdidas de seguimiento

De los 160 pacientes incluidos en el estudio, tres pacientes del grupo de intervención (3/82, 3,7 %) y un paciente del grupo control (1/78, 1,3 %) abandonaron el estudio o se perdió su seguimiento. Globalmente, las pérdidas de seguimiento fueron de cuatro de los 160 pacientes incluidos en el estudio (2,5 % de la muestra total).

4. OPUS-II (Dinamarca)

[Albert, N.; et al., 2017 (91)]

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de diseño ECA, multicéntrico (seis centros participantes), abierto y de grupos paralelos (1:1), realizado en el marco del programa de ITP OPUS en Dinamarca. Su objetivo es evaluar la eficacia clínica, así como el impacto social y organizativo de extender el tratamiento en un programa de ITP 36 meses más respecto a ser transferido a 36 meses de atención convencional a los trastornos psicóticos, tras 24 meses de tratamiento en un programa de ITP. Se excluyeron pacientes con discapacidad intelectual (IQ <70).

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 400 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=197) y el grupo comparador (n=203). Solo se observaron diferencias significativas en las características basales de los dos grupos de pacientes incluidos en el estudio respecto a la proporción de mujeres (superior en el grupo TAU) y en la satisfacción con el tratamiento asignado (superior en el grupo de ITP). La edad media de los pacientes en el grupo de ITP fue de 25,6 (4,3) años, mientras que en el grupo TAU fue de 25,5 (4,2) años. La proporción de hombres fue superior en el grupo de ITP (53,8 %) respecto al grupo TAU (43,3 %). En el momento de la aleatorización, un 16,8 % de pacientes en el grupo de ITP y un 21,7 % de pacientes en el grupo TAU se encontraban trabajando o estudiando. Aproximadamente la mitad no había finalizado ninguna etapa educativa (43,1 % en el grupo de ITP y 42,6 % en el grupo TAU). Un 6,1 % de pacientes del grupo de ITP y un 8,9 % de pacientes del grupo TAU eran padres de familia al inicio del estudio, y un 55,8 % en el grupo de ITP y un 60,1 % en el grupo TAU vivían independizados. Respecto al diagnóstico del trastorno psicótico, un 74,6 % de los pacientes del grupo de ITP y un 74,9 % de pacientes en el grupo TAU presentaron esquizofrenia, seguidos de trastorno esquizotípico (ITP 19,8 %, TAU 21,7 %), trastorno delirante (ITP y TAU 2,5 %), psicosis breve (ITP y TAU 0,5 %), trastorno esquizoafectivo (ITP 2 %, TAU 0 %) y otras psicosis (ITP y TAU 0,5 %). La detección de síntomas positivos y negativos se realizó mediante las escalas SAPS y SANS. Los pacientes del grupo ITP mostraron una puntuación de 1,89 (0,93) puntos en la evaluación de síntomas negativos, de 1,92 (1,19) puntos en la evaluación de síntomas psicóticos y de 0,52 (0,60) puntos en la evaluación de la dimensión desorganizada (escala 0-5 puntos). Por su parte, los pacientes del grupo TAU mostraron una puntuación de 1,86 (0,97) puntos en la evaluación de síntomas negativos, de 1,82 (1,26) puntos en la evaluación de síntomas psicóticos y de 0,44 (0,58)

puntos en la evaluación de la dimensión desorganizada. Un 36 % de los pacientes en el grupo de ITP y un 43,8 % de pacientes en el grupo TAU habían realizado como mínimo, una tentativa autolítica previa, de los cuales un 8,6 % en el grupo ITP y un 7,9 % en el grupo TAU la habían tenido en el último año. Un 47,7 % de pacientes del grupo ITP y un 52 % de pacientes del grupo TAU admitía haber tenido ideas autolíticas durante el último año. La satisfacción con el programa fue superior en el grupo de ITP (27,3 [3,9] puntos) respecto al grupo TAU (26,3 [4,4] puntos). La dosis media de fármaco antipsicótico fue de 463 (332) mg en el grupo ITP y de 420 (293) mg en el grupo TAU (expresado como dosis equivalente de clorpromazina). Aproximadamente, uno de cada 10 pacientes en el grupo ITP (8,6 %) y en el grupo TAU (9,4 %) recibían una pensión de discapacidad. Finalmente, el 91,4 % de los pacientes del grupo ITP y el 92,6 % de los pacientes del grupo TAU tenían otra patología psiquiátrica además del trastorno psicótico y un 24,4 % de los pacientes del grupo ITP y un 22,2 % de los pacientes del grupo TAU presentaban abuso de sustancias psicoactivas.

Características de la intervención y el comparador

Este estudio se inicia cuando los pacientes han completado un total de 24 meses de tratamiento en un centro que ofrece el programa de ITP OPUS en Dinamarca. Así, todos los pacientes reciben 24 meses de tratamiento en el programa OPUS, que se fundamenta en tres pilares: el tratamiento asertivo, la implicación familiar en el tratamiento del paciente (participación en talleres educativos y grupos de terapia psicoeducacional) y el entrenamiento en habilidades sociales. Además, el programa puede ofrecer un tratamiento más intensivo a los pacientes que así lo requieran. El equipo tratante es de tipo multidisciplinar e incluye psiquiatras, psicólogos, enfermería, trabajadores sociales, psicoterapeutas y terapeutas vocacionales. La ratio de pacientes por gestor de casos se estableció en 15:1 como máximo. El grupo de intervención recibe, tras los 24 meses iniciales, una extensión de 36 meses de tratamiento en el programa de ITP, mientras que el grupo de control abandona el programa de ITP y es transferido a la atención convencional.

Los pacientes que son transferidos a la atención convencional pueden recibir una de estas tres opciones: reincorporación al centro comunitario de salud mental (ratio de pacientes por gestor de casos 20-30:1), vuelta al seguimiento clínico por parte de atención primaria o bien entrada en un tratamiento comunitario asertivo si así lo requieren (19 % del total de pacientes).

La duración de la intervención y del comparador es de 36 meses, lo que, seguidos a los 24 meses iniciales de tratamiento ITP, conforman un total de 60 meses en el programa de ITP para los pacientes del grupo

de intervención, y un total de 24 meses de programa ITP y 36 meses de atención convencional para el grupo comparador.

Pérdidas de seguimiento

A final del seguimiento, de los 197 pacientes del grupo ITP, 50 habían perdido el seguimiento en el estudio (25,4 %). En el grupo TAU, de 203 pacientes, se perdió el seguimiento de 61 (30 %). Globalmente, pues, de los 400 pacientes incluidos en el estudio, solo 289 finalizaron todo el tratamiento asignado (72,3 %).

5. Extensión del programa de ITP de la McGill University Network (Canadá) [Malla, A.; et al., 2017 (90) / Lutgens, D; et al., 2019 (95) / Iyer, S.; et al., 2021 (96) / Groff, M.; et al., 2021 (97)]

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de diseño ECA, multicéntrico (tres centros participantes), abierto y de grupos paralelos (1:1), realizado en el marco de los programas de ITP de la McGill University Network, en Canadá. Su objetivo es evaluar la eficacia clínica, así como el impacto económico, social y organizativo de extender el tratamiento en un programa de ITP 36 meses más respecto a ser transferido a 36 meses de atención convencional a los trastornos psicóticos, tras 24 meses de tratamiento en un programa de ITP. Se excluyeron pacientes con discapacidad intelectual (coeficiente intelectual <70) y pacientes con conocimiento inexistente o limitado de los idiomas inglés o francés.

Se han identificado un total de cuatro publicaciones relacionadas con este estudio. La publicación de Malla et al., 2017 (90) presenta los desenlaces principales del estudio a los 36 meses de iniciar el estudio. La publicación de Lutgens et al., 2019 (95) analiza la progresión de síntomas negativos durante 60 meses (la duración total de tratamiento en ambos grupos del estudio, considerando los 24 meses de tratamiento ITP recibidos previamente a la aleatorización). La publicación de Iyer et al., 2021 (96) analiza la relación entre la satisfacción del paciente tras la asignación del grupo de estudio y la relación con el cumplimiento del tratamiento. Finalmente, la publicación de Groff et al., 2021 (97) es un estudio de evaluación económica de coste-efectividad basada en el estudio ECA.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 220 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=110) y el grupo comparador (n=110). No se observaron diferencias significativas en las características basales de los dos grupos de pacientes incluidos en el estudio. La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 22,4 (4,4) años y el 68,6 % fueron hombres. Casi la mitad (46,8 %) de los pacientes incluidos

habían completado alguna etapa educativa y el 90,9 % era soltero en el momento de la aleatorización. Respecto al diagnóstico psiquiátrico, un 65 % presentó un trastorno de tipo esquizofrénico. La evaluación de los síntomas psicóticos se realizó mediante las escalas SAPS y SANS. Los pacientes presentaron una puntuación media de 6,5 (9,7) puntos en la escala SAPS y 13,8 (11,6) puntos en la escala SANS. Un 73,2 % de los pacientes presentaba remisión de los síntomas positivos al inicio del estudio, pero solo un 48,6 % mostró remisión de los síntomas negativos. La remisión total de síntomas se objetivó en el 41,8 % de pacientes al iniciar el estudio. La dosis media de fármaco antipsicótico fue de 314,6 (332,6) mg (expresado como dosis equivalente de clorpromazina). Finalmente, un 47,7 % de los pacientes fue diagnosticado de abuso de sustancias psicoactivas al inicio del estudio.

Características de la intervención y el comparador

Este estudio se inicia cuando los pacientes han completado un total de 24 meses en tratamiento en un programa de ITP de la McGill University Network, en el Canadá. Así, todos los pacientes reciben durante 24 meses el programa de ITP, que comprende terapia dirigida a mejorar el cumplimiento del tratamiento y a facilitar la reentrada en el mundo laboral o educacional y herramientas para una mejor comprensión del trastorno. Los gestores de casos también ofrecen tratamiento dirigido a disminuir la dependencia hospitalaria, apoyo en momentos de crisis y promueven la independencia de los pacientes en tratamiento. Cada paciente dispone de un plan de crisis y de prevención de recaídas personalizado. Además, los programas de ITP ofrecen psicoeducación familiar a las familias de los pacientes en tratamiento. Finalmente, los pacientes pueden recibir terapia cognitivo-conductual si la requieren, así como psicoterapia dirigida al abuso de sustancias psicoactivas. La ratio de pacientes/gestor de casos es de 20-22:1. El grupo intervención recibe, tras los 24 meses iniciales, una extensión de 36 meses de tratamiento en el programa de ITP, mientras que el grupo control abandona el programa de ITP y es transferido a la atención convencional.

Los pacientes transferidos a atención convencional pueden ser derivados, o bien a la atención primaria, que incluye terapia comunitaria y atención social con el médico de atención primaria, o bien a un tipo de atención hospitalaria, vehiculizada desde las consultas externas del hospital de referencia, con un psiquiatra de referencia y personal de enfermería de apoyo. La elección de un tipo u otro de atención convencional se hace en función de la evolución mostrada durante los 24 meses de programa de ITP.

La duración de la intervención y del comparador es de 36 meses que, sumados a los 24 meses iniciales de tratamiento ITP, conforman un total de 60 meses en el programa de ITP para los pacientes del grupo

de intervención y un total de 24 meses de programa ITP y 36 meses de atención convencional para el grupo comparador.

Pérdidas de seguimiento

De los 220 pacientes incluidos en el estudio, 12 pacientes en el grupo de ITP (12 de 110, 10,9 %) y 14 pacientes en el grupo control (14 de 110, 12,7 %) no finalizaron el estudio. Globalmente, por lo tanto, 26 pacientes (11,8 % del total de pacientes incluidos) no fueron evaluables para el desenlace principal del estudio.

6. Estudio Japanese Comprehensive Approach for First-episode Psychosis (J-CAP, Japón)

[Nishida, A.; et al., 2018 (94)]

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de diseño ECA, multicéntrico (cinco centros participantes), abierto y de grupos paralelos (1:1), realizado en el marco del estudio J-CAP (*Japanese Comprehensive Approach for First-episode Psychosis*) en Japón. Su objetivo es evaluar la eficacia clínica, así como el impacto social y organizativo de un tratamiento en forma de programa de ITP en comparación con la atención convencional a los trastornos psicóticos. Se excluyeron pacientes con discapacidad intelectual (coeficiente intelectual <80), pacientes con PEP debido al abuso de sustancias psicoactivas, pacientes que hubieran recibido tratamiento con terapia de estimulación magnética transcranial o terapia electroconvulsiva en el último mes, pacientes con conocimiento inexistente o limitado del japonés y cualquier paciente considerado ilegible por el equipo tratante.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 77 pacientes, distribuidos entre el grupo del programa de ITP (n=40) y el grupo de atención convencional (n=37). Las características basales de ambos grupos fueron similares exceptuando la determinación de síntomas psicóticos. La edad media de los pacientes incluidos es de 23,0 (5,1) años y el 51 % fueron hombres. Una proporción muy pequeña de pacientes disponía de empleo al inicio del estudio (12,5 % de los pacientes en el grupo de ITP y 16,2 % de pacientes en el grupo control). Sin embargo, un 22,5 % de los pacientes en el grupo de ITP y un 27 % de los pacientes del grupo de control tenían estudios superiores. La mayoría de pacientes residía con su familia (87 % del total). Respecto al diagnóstico psiquiátrico, la gran mayoría presentó un trastorno de tipo esquizofrénico o trastorno psicótico similar (97,5 % en el grupo de ITP y 97,3 % en el grupo de control) y el resto, un trastorno de tipo bipolar con rasgos psicóticos (2,5 % en el grupo de ITP y 2,7 % en el grupo de control). La evaluación de síntomas

psicóticos se realizó mediante la escala PANSS de 30 ítems. Los pacientes del grupo de ITP mostraron una puntuación media de 59,7 (15,4) puntos, mientras que los pacientes del grupo de atención convencional presentaron una puntuación media significativamente superior, de 71,6 (18,1) puntos ($p=0,003$). La funcionalidad se midió mediante la escala GAF, con un resultado de 54,6 (13,2) puntos en el grupo de ITP y de 52,8 (12,6) puntos en el grupo de atención convencional. La calidad de vida al inicio del estudio se evaluó mediante la escala WHOQOL. Los pacientes del grupo de ITP obtuvieron una puntuación media de 2,9 (0,6) puntos y los pacientes del grupo de control, de 2,7 (0,6) puntos, en una escala de 0 a 5 puntos, siendo 5 un valor excelente. La dosis media de fármaco antipsicótico fue de 490,9 (337,2) mg en el grupo ITP y de 444,8 (367,4) mg en el grupo de atención convencional (expresado como dosis equivalente de clorpromazina).

Características de la intervención y el comparador

El estudio presenta una intervención en forma de programa de ITP que comprende una combinación de terapia cognitivo-conductual, apoyo educacional y familiar, apoyo vocacional y educativo, y terapia dirigida a la generación de estrategias de prevención de las recaídas. El tratamiento se estandarizó entre los cinco centros mediante sesiones formativas comunes (mínimo dos veces al año) y los supervisores de los programas de ITP recibieron formación clínica experta por parte de profesionales de ITP en el Reino Unido. La atención convencional se basó en terapia farmacológica prescrita por el psiquiatra en las consultas externas del centro hospitalario de referencia del paciente y seguimiento clínico no intensivo.

Pérdidas de seguimiento

De los 77 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, un paciente aleatorizado al programa de ITP (2,5 %) y 8 aleatorizados a la atención convencional (21,6 %) abandonaron el estudio. Globalmente, de los 77 pacientes, 68 finalizaron el estudio (88,3 % del total).

III.1.2.2.2 Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos

Según los resultados de la evaluación de riesgo de sesgo de la RS de Puntis et al., 2020 (69), los tres estudios incluidos en la RS (EASY extended (Hong Kong), OPUS-II (Dinamarca) y extensión del programa de ITP de la McGill University Network (Canadá)) presentaron alto riesgo de sesgo debido principalmente a la falta de enmascaramiento de los participantes y el personal debido a la naturaleza de la intervención analizada.

La valoración global del riesgo de sesgo de los otros tres estudios de

diseño ECA incluidos en el presente informe (Danish National Schizophrenia Project [Dinamarca], International Optimal Treatment [Noruega] y Estudio Japanese Comprehensive Approach for First-episode Psychosis [J-CAP, Japón]) fue de alto riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane RoB 2.0 (68). A continuación, se presenta la **Figura 5**, que muestra los cinco dominios evaluados para el riesgo de sesgo en cada estudio junto con su calificación (en rojo, alto riesgo de sesgo, en amarillo, algunas inquietudes y en verde, bajo riesgo de sesgo). También se muestra la valoración global del riesgo de sesgo para cada estudio (**Figura 5**).

Figura 5. Diagrama resumen de los resultados obtenidos tras la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de diseño ECA incluidos en el presente informe con la herramienta Cochrane RoB 2.0 (68).

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	O
1	Rosenbaun_2005	ITP1; ITP2	TAU	Clinical effectiveness	1	●	●	●	●	●	●
2	Grawe_2006	ITP	TAU	Clinical effectiveness	1	●	●	●	●	●	●
3	Sigrúnarson_2013	ITP	TAU	Clinical effectiveness	1	●	●	●	●	●	●
4	Nishida_2018	ITP	TAU	Clinical effectiveness	1	●	●	●	●	●	●
5	Morken_2007	ITP	TAU	Clinical effectiveness (adherence)	1	●	●	●	●	●	●

● Low risk
 ● Some concerns
 ● High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result
 O Overall

Los principales dominios que mostraron alto riesgo de sesgo fueron:

- El seguimiento de los pacientes y el análisis de los datos perdidos durante el seguimiento (sesgo de desgaste)
- Los resultados descritos (sesgo de descripción selectiva de los resultados)
- La secuencia de aleatorización (sesgo de selección)

Las tablas completas de valoración del riesgo de sesgo según la herramienta RoB 2.0 pueden consultarse en el Anexo 6, sección 6.2 (**Figuras A2-A6**).

III.1.2.3 Estudios observacionales

La búsqueda bibliográfica aportó un total de ocho estudios observacionales, de los cuales cuatro fueron de diseño caso-control y otros cuatro presentaron un diseño de estudio de cohortes. Todos evaluaron como intervención un programa de ITP y como

comparador la atención convencional a los trastornos psicóticos. Cuatro estudios se realizaron en Hong Kong, dos en Australia, uno en el Reino Unido y uno en EE. UU.

Los ocho estudios analizados tuvieron como objetivo la evaluación de una o más dimensiones evaluadas por la presente RS: la efectividad clínica, el impacto económico, el impacto social o el impacto organizativo de los programas de ITP respecto a la atención convencional. La tabla de evidencia que muestra las características de los estudios de diseño observacional incluidos en la presente RS puede consultarse en el Anexo 8 (**Tabla A10**). Seguidamente, se presentan las principales características de los estudios observacionales incluidos en la presente revisión.

III.1.2.3.1 Descripción de las características de cada estudio observacional incluido

1. Harris, M.; et al., 2008 (58)

Diseño del estudio

Este estudio presenta un diseño observacional, transversal, retrospectivo y de cohortes paralelas y fue realizado en el marco del programa de ITP EPPIC en Australia. Su objetivo fue evaluar la efectividad clínica de un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. En concreto, se evaluó el impacto del programa de ITP en el riesgo de suicidio en pacientes con un trastorno psicótico. Se excluyeron los pacientes con psicosis debida a enfermedades orgánicas y los pacientes que hubieran tenido menos de seis contactos con el programa de ITP o el programa de tratamiento estándar.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 7760 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=1141) y el grupo comparador (n=6619). Los pacientes tenían una edad media de 22,6 (3,8) años al inicio del estudio y un 59,7 % eran hombres. Un 56,2 % vivía con los progenitores y un 60,7 % no tenía trabajo ni estaba estudiando en el momento del inicio del estudio. El 82,7 % no estaba ni había estado casado previamente. Respecto al diagnóstico, un 84 % de los pacientes del grupo de ITP y un 60 % de los pacientes del grupo de control presentaron esquizofrenia, un 9,2 % en el grupo de ITP y un 11,2 % en el grupo de control mostraron psicosis no afectiva. Finalmente, un 6,7 % de los pacientes del grupo de ITP y un 28,8 % de los pacientes del grupo de control presentaron un trastorno bipolar con rasgos psicóticos u otra psicosis de tipo afectivo. Un 20,5 % de los pacientes del grupo ITP y un 34,4 % en el grupo de control presentaron, además del trastorno psicótico, un trastorno por depresión, ansiedad o similar. Los trastornos de personalidad se

observaron en el 13,4 % de los pacientes del grupo ITP y el 20,5 % de los pacientes del grupo de control. El 44,6 % de los pacientes del grupo ITP y el 36,1 % de los pacientes del grupo de control presentaron un trastorno por abuso de sustancias psicoactivas. Finalmente, un 64,6 % de pacientes del grupo de ITP y un 41,2 % del grupo de control tenían otra patología psiquiátrica y un 28,2 % del grupo ITP y un 17,7 % del grupo de control tenía una patología no psiquiátrica además del trastorno psicótico.

Características de la intervención y el comparador

En este estudio, la intervención es el programa de ITP EPPIC desarrollado por McGorry, P. D.; et al. (49). Brevemente, el programa de ITP EPPIC se fundamenta en tres componentes principales. El primero es el *Early Psychosis Assessment Team*, que se encarga de evaluar a los pacientes y darles el tratamiento comunitario más adecuado, así como información y apoyo en cada fase de evaluación del trastorno. El segundo es el gestor de casos, que vehicula todo el tratamiento que recibe cada paciente dentro del programa. Y el tercero es la unidad de ingreso, que tiene como objetivo principal reducir los síntomas, estabilizar al paciente y dirigirlo al alta hospitalaria precoz. La duración del programa es de entre 18 y 24 meses de tratamiento, excepto en los pacientes menores de 18 años, para los que dura hasta alcanzar la mayoría de edad, sin superar los 36 meses de tratamiento.

El comparador es la atención convencional a los trastornos psicóticos en Victoria, Australia, que comprende un tratamiento no especializado a los trastornos psicóticos, sin una duración determinada y que se provee de manera paralela al tratamiento de otros pacientes con otros trastornos mentales.

2. Fowler, D.; et al., 2009 (77)

Diseño del estudio

Este estudio presenta un diseño observacional, transversal, retrospectivo y de cohortes históricas y fue realizado en el condado de Norfolk, en el Reino Unido. Su objetivo fue evaluar la efectividad clínica de un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 253 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención 1 (ITP parcial, n=69), el grupo de intervención 2 (ITP completa, n=102) y el grupo comparador (n=82). Se observaron diferencias significativas en algunas características basales de los pacientes incluidos. La edad media de los pacientes incluidos fue de 24,7 (5,8) años en el grupo de ITP parcial (ITPp) y de 22,0 (4,8) años en

el grupo de ITP completa (ITPc), $p < 0,001$. En el grupo de tratamiento convencional (TAU) la edad media fue de 23,2 (4,0) años. La proporción de hombres fue del 77 % en el grupo ITPp, del 72 % en el grupo de ITPc y del 89 % en el grupo TAU ($P < 0,01$ entre TAU y ITPc). Respecto al diagnóstico del trastorno psicótico, no se disponía de esta información para el grupo de ITPp. Un 37 % de los pacientes del grupo ITPc y TAU presentó esquizofrenia, mientras que un 32 % del grupo de ITPc y un 6 % del grupo TAU mostró un trastorno esquizoafectivo. Se diagnosticó un trastorno bipolar con rasgos psicóticos en el 6 % de ambos grupos, mientras que un 6 % del grupo ITPc y un 19 % del grupo TAU mostró una psicosis no especificada.

Características de la intervención y el comparador

Este estudio se estructura en forma de tres cohortes retrospectivas que representan los tres modelos de atención a los trastornos psicóticos de Norfolk, en la transición de la atención convencional al desarrollo de un programa completo de ITP. Por ello, podemos determinar dos intervenciones en este estudio. La primera intervención evaluada correspondería a un diseño de programa de ITPp (2000-2002), en el cual los pacientes reciben atención convencional complementada con un programa específico de apoyo experto con tres psicólogos que evaluaron a los pacientes que ingresaban y les proporcionaron terapia cognitivo-conductual y apoyo familiar durante la fase aguda del trastorno psicótico. La segunda intervención correspondería a un programa de ITPc (2003-2005), que comprende un equipo multidisciplinar de profesionales y que ofrece apoyo laboral, intervención familiar y la generación de un plan de actuación ante las crisis psicóticas. Este programa se focaliza en el tratamiento comunitario, evitando al máximo posible los ingresos hospitalarios.

El comparador es la atención convencional que se daba a los trastornos psicóticos antes de la introducción del programa de ITP (1996-1998), y es proporcionada por los equipos de salud mental comunitarios, sin enfoque específico al tratamiento de los trastornos psicóticos. La ratio de pacientes por gestor de casos era de 35:1 (rango, 24-70:1).

3. Mihalopoulos, C.; et al., 2009 (78)

Diseño del estudio

Este estudio presenta un diseño observacional, transversal, retrospectivo y de cohortes históricas y fue realizado en el marco del programa de ITP EPPIC, en Australia. Parte de un estudio original realizado por Mihalopoulos et al. el año 1999 (102). Su objetivo fue evaluar la efectividad clínica, el impacto económico y el impacto social

de un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Se excluyeron los pacientes con psicosis debida a enfermedades orgánicas, al abuso de sustancias psicoactivas (alcohol) o secundaria a epilepsia y los pacientes con discapacidad intelectual.

Características de los pacientes incluidos

El estudio original (102) incluyó un total de 102 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=51) y el grupo comparador (n=51), sin embargo para este análisis, solo se pudo incluir un total de 65 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=32) y el grupo comparador (n=33). La edad media de los pacientes del grupo ITP fue de 22,5 (4,0) años y la del grupo de control, de 22,4 (3,8) años. El 53,1 % de los pacientes del grupo ITP y el 69,7 % del grupo de control fueron hombres. El 81,3 % de los pacientes del grupo ITP y el 87,9 % de los pacientes del grupo de control no había estado casado nunca. Respecto al diagnóstico, se distribuyó de la siguiente manera: un 49,2 % de los pacientes presentó esquizofrenia, un 16,9 % un trastorno esquizofreniforme, un 7,7 % un trastorno esquizoafectivo, un 13,8 % un trastorno de tipo bipolar con rasgos psicóticos y un 12,3 % un trastorno depresivo con rasgos psicóticos. La cuantificación de síntomas se realizó mediante las escalas BPRS y SANS. Se presentan los resultados en el momento de la estabilización. Los pacientes en el grupo de ITP obtuvieron una puntuación de 11,4 (5,5) puntos en la escala BPRS total, 2,4 (3,1) puntos en la escala BPRS para síntomas positivos y 18,1 (15,5) puntos en la escala SANS. Los pacientes del grupo de control presentaron una puntuación de 10,3 (6,9) puntos en la escala BPRS total, 2,5 (3,1) puntos en la escala BPRS para síntomas positivos y 12,4 (12,7) puntos en la escala SANS, sin diferencias significativas con el grupo de ITP. El análisis de comorbilidades se hizo mediante la escala de *Premorbid Adjustment Scale* (PAS, 0-6 puntos, 6 grave), y los pacientes del grupo ITP mostraron una puntuación de 0,304 (0,155) puntos, mientras que los pacientes del grupo control presentaron una puntuación de 0,344 (0,188) puntos.

Características de la intervención y el comparador

En este estudio, la intervención es el programa de ITP EPPIC, desarrollado por McGorry, P. D.; et al. (49), cuyos detalles se pueden consultar en la descripción del estudio de Harris, M; et al., 2008 (58). El comparador es la atención convencional a los trastornos psicóticos, que comprendía un tratamiento inicial para la psicosis durante el ingreso hospitalario, y al alta, seguimiento clínico comunitario proporcionado por los servicios de salud mental de la zona del paciente.

Características de la evaluación económica

Es un estudio de evaluación económica de coste-efectividad basada en un estudio observacional. Su objetivo fue estimar el coste-efectividad de los programas de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. El horizonte temporal definido fue de 5,91 (0,7) años en el grupo de ITP y de 7,25 (1,6) años en el grupo de atención convencional. La perspectiva económica fue la del sistema de salud.

4. Chen, E.; et al., 2011 (80)

Diseño del estudio

Este estudio presenta un diseño observacional, transversal, retrospectivo y de tipo caso-control, con controles históricos, y fue realizado en el marco del programa de ITP EASY en Hong Kong. Su objetivo fue evaluar la efectividad clínica, el impacto social y el impacto organizativo a los tres años de seguimiento de un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Se excluyeron los pacientes con psicosis debida a enfermedades sistémicas o al abuso de sustancias psicoactivas, y los pacientes con discapacidad intelectual o que llevaban más de un mes en tratamiento psiquiátrico.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 1400 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=700) y el grupo comparador (n=700). Se observaron diferencias en algunas características basales de ambos grupos, las cuales se presentan a continuación. La edad media de los pacientes del grupo ITP fue de 21,1 (3,4) años y en el grupo TAU, de 21,3 (3,4) años. Ambos grupos presentaron un 51,4 % de hombres. Los pacientes del grupo ITP tenían una media 10,9 (2,3) años de escolarización, superior a los 10,6 (2,4) años de los pacientes del grupo TAU ($p=0,006$). Respecto al diagnóstico del trastorno psicótico, un 69,1 % de los pacientes del grupo ITP y un 69,4 % de los pacientes del grupo TAU presentó esquizofrenia, un 12,4 % de pacientes en ambos grupos mostró psicosis breve, un 6,6 % en el grupo ITP y un 6,3 % en el grupo TAU una psicosis no identificada, un 7,7 % en ambos grupos un diagnóstico de trastorno maníaco o bipolar con síntomas psicóticos y, finalmente, un 4,1 % de los pacientes en ambos grupos tenía un trastorno depresivo con rasgos psicóticos. Los pacientes del grupo ITP presentaron más frecuentemente un tratamiento antipsicótico previo con fármacos de 2ª generación (60,6 % vs. 25,6 % en el grupo TAU, $p<0,001$) y de mayor duración (403,5 [454,8] días vs. 125,2 [291,9] días, $p<0,001$). Sin embargo, se observó la misma proporción de pacientes con comorbilidades funcionales (definidas como desempleo y tiempo prolongado sin educación, 7% en ambos

grupos). Finalmente, un 26,3 % de los pacientes ITP y un 27,2 % de los pacientes TAU fumaba al inicio del estudio.

Características de la intervención y el comparador

En este estudio la intervención es el programa de ITP EASY, establecido el año 2001 en Hong Kong como único tratamiento para los pacientes diagnosticados con trastornos psicóticos incipientes, en sustitución de la atención convencional previa. Brevemente, el programa de ITP EASY está formado por cinco equipos especializados de intervención precoz en psicosis, que incluyen dos médicos y tres gestores de casos, con una ratio de 280 pacientes por equipo clínico. Los detalles de la intervención se pueden consultar en la sección anterior, en la descripción del estudio EASY extended. La duración del programa es de 24 meses, pero en algunos casos los pacientes recibieron hasta 36 meses de tratamiento.

El comparador es la atención convencional a los trastornos psicóticos que se proporcionaba en Hong Kong hasta el año 2001, año en que se estableció el programa de ITP EASY. La atención convencional se caracterizaba por volúmenes más elevados de pacientes por equipo tratante, un tiempo de consulta limitado y un tratamiento comunitario que no se ofrecía a todos los pacientes. La duración del tratamiento osciló entre 24 y 36 meses.

5. Wong, L.; et al., 2011 (81)

Diseño del estudio

Este estudio presenta un diseño observacional, transversal, retrospectivo y de tipo caso-control, con controles históricos, y fue realizado en el marco del programa de ITP EASY, en Hong Kong. Su objetivo fue evaluar la efectividad clínica, el impacto económico y el impacto organizativo de un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 130 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=65) y el grupo comparador (n=65). Los pacientes del grupo de ITP presentaron una edad media de 23,2 (2,9) años, mientras que los pacientes del grupo TAU fueron de 23,7 (3,2) años de media. El 52,3 % de los pacientes ITP y el 53,8 % de los pacientes del grupo TAU eran hombres. Respecto al diagnóstico del trastorno psicótico, un 70,8 % de los pacientes del grupo ITP y un 86,2 % de los pacientes del grupo TAU presentó esquizofrenia, un 12,3 % del grupo ITP y un 6,2 % del grupo TAU un desorden afectivo, y el 16,9 % de los pacientes ITP y el 7,7 % de los pacientes del grupo TAU otro tipo de trastorno psicótico. La evaluación de síntomas psicóticos se realizó mediante la escala de PANSS, con resultados similares en ambos grupos. Los pacientes del

grupo ITP presentaron las siguientes puntuaciones al inicio del estudio: 21,11 puntos en la escala PANSS de síntomas positivos, 17,63 puntos en la escala PANSS de síntomas negativos y 81,54 puntos en la escala PANSS de psicopatología general. Por otro lado, los pacientes del grupo TAU presentaron las siguientes puntuaciones al inicio del estudio: 19,77 puntos en la escala PANSS de síntomas positivos, 16,42 puntos en la escala PANSS de síntomas negativos y 73,74 puntos en la escala PANSS de psicopatología general.

Características de la intervención y el comparador

En este estudio la intervención es el programa de ITP EASY, establecido el año 2001 en Hong Kong como único tratamiento para los pacientes diagnosticados con trastornos psicóticos incipientes, en sustitución de la atención convencional previa. Los detalles de este programa se pueden consultar en secciones previas de este informe. Para este estudio, los pacientes pertenecen exclusivamente al área del Queen Mary Hospital (Hong Kong).

El comparador en este estudio es el tratamiento convencional a los trastornos psicóticos establecido en Hong Kong antes del inicio del programa de ITP EASY. Los detalles de este programa se pueden consultar en secciones previas de este informe. Para este estudio, los pacientes pertenecen exclusivamente al área del Queen Mary Hospital (Hong Kong).

Características de la evaluación económica

Es un estudio de evaluación económica de coste-efectividad basada en un estudio observacional. Su objetivo fue estimar el coste-efectividad de los programas de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Se analizó el CEI seleccionando como medida de efectividad principal los ingresos hospitalarios y como medida de efectividad secundaria cada punto de mejora en la sintomatología psicótica, medida mediante la escala de PANSS. El horizonte temporal definido fue de 24 meses. La perspectiva económica fue la del sistema de salud.

6. Chan, S.; et al., 2015 (84)

Diseño del estudio

Este estudio presenta un diseño observacional, transversal, retrospectivo y de tipo caso-control, con controles históricos, y fue realizado en el marco del programa de ITP EASY, en Hong Kong. Su objetivo fue evaluar la efectividad clínica y el impacto social de un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos 10 años después de iniciar el tratamiento. Se excluyeron los pacientes con psicosis debida a una patología cerebral orgánica, al abuso de sustancias

psicoactivas, y los pacientes con discapacidad intelectual o que llevaban más de un mes en tratamiento psiquiátrico.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 290 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=145) y el grupo comparador (n=145). La edad media de los pacientes del grupo ITP fue de 21,69 (3,1) años, y de 21,90 (3,1) años en el grupo TAU. Un 51 % de los pacientes del grupo ITP y un 50,3 % de los pacientes del grupo TAU fueron hombres. Ambos grupos de pacientes presentaron un número similar de años de educación (10,84 [2,3] años en ITP, 10,84 [2,6] años en TAU). Respecto al diagnóstico del trastorno psicótico, un 77,2 % de pacientes del grupo ITP y un 69 % de pacientes del grupo TAU presentó esquizofrenia. Finalmente, un 0,7 % de los pacientes del grupo ITP y un 2,1 % de los pacientes del grupo TAU presentó abuso de sustancias en el primer mes tras la entrada en el tratamiento.

Características de la intervención y el comparador

En este estudio la intervención es el programa de ITP EASY, establecido el año 2001 en Hong Kong como único tratamiento para los pacientes diagnosticados con trastornos psicóticos incipientes, en sustitución de la atención convencional previa. Los detalles de este programa se pueden consultar en secciones previas de este informe.

El comparador en este estudio es el tratamiento convencional a los trastornos psicóticos establecido en Hong Kong antes del inicio del programa de ITP EASY. Los detalles de este programa se pueden consultar en secciones previas de este informe.

7. Liffick, E.; et al., 2017 (89)

Diseño del estudio

Este estudio presenta un diseño observacional, transversal, retrospectivo y de cohortes históricas y fue realizado en los centros de Salud Mental Eskenazi, en Midtown, Indianápolis, EE. UU. Su objetivo fue evaluar la efectividad clínica y el impacto económico y organizativo de un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Se excluyeron los pacientes con psicosis debida al abuso de sustancias psicoactivas, los pacientes con una psicosis de tipo afectivo y los pacientes con discapacidad intelectual (QI <70).

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 151 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=76) y el grupo comparador (n=75). La edad media de los pacientes del grupo ITP fue de 22,1 (3,7) años, y de 22,6 (3,0) años en el grupo TAU. Un 77,6 % de los pacientes del grupo ITP y un 73,3 % de

los del grupo TAU fueron hombres. Respecto a los diagnósticos, todos los pacientes presentaron un trastorno psicótico de tipo esquizofrénico.

Características de la intervención y el comparador

En este estudio la intervención es el programa de ITP PARC (*Prevention and Recovery Center for Early Psychosis*) de Indianápolis, establecido el año 2009. El programa PARC se fundamenta en un trabajo más individualizado con el paciente con psicosis (ratios reducidas profesional–paciente), ofrece técnicas para la mejora del cumplimiento dirigidas específicamente a los jóvenes y tiene mayor disponibilidad de profesionales clínicos (medicina, enfermería) para la atención de los pacientes. Además, es un programa de ITP muy orientado a la prevención de las recaídas.

El comparador es el tratamiento estándar a los trastornos psicóticos, ofrecido desde otro centro, el James Wright Center (JWC) de Indianápolis, y que era el tratamiento estándar para los trastornos psicóticos en la zona de Midtown antes de la introducción del programa PARC. Este tratamiento es común para todos los trastornos mentales, independientemente de la edad y duración, sin un foco específico sobre los trastornos psicóticos. Los pacientes con PEP reciben tratamiento mezclados con pacientes con otros tipos de trastornos mentales. Además, no se ofrece un seguimiento estrecho del riesgo de recaídas.

Características de la evaluación económica

Es un estudio de evaluación económica de tipo análisis de minimización de costes basado en un estudio observacional. Su objetivo fue cuantificar la reducción de costes que podría aportar un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. El horizonte temporal fue de 717 días (aproximadamente 24 meses). La perspectiva económica fue la del sistema de salud.

8. Chan, S.; et al., 2018 (92)

Diseño del estudio

Este estudio presenta un diseño observacional, transversal, retrospectivo y de tipo caso-control, con controles históricos, y fue realizado en el marco del programa de ITP EASY, en Hong Kong. Su objetivo fue evaluar la efectividad clínica de un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos, centrado en el impacto del programa de ITP en el número de suicidios consumados tras inicio del tratamiento (12 años de seguimiento). Se excluyeron los pacientes con psicosis debida a una patología orgánica o al abuso de sustancias psicoactivas y los pacientes con discapacidad intelectual o que llevaban más de un mes en tratamiento psiquiátrico.

Características de los pacientes incluidos

El estudio incluye un total de 1234 pacientes, distribuidos entre el grupo de intervención (n=617) y el grupo comparador (n=617). La edad media de los pacientes en el grupo de ITP fue de 21,2 (3,4) años, y en el grupo TAU, de 21,3 (3,4) años. Se observó que la edad de debut del trastorno psicótico fue menor en el grupo de pacientes ITP (20,46 [3,38] años vs. 20,64 [3,59] años en el grupo TAU), $p=0,006$. El 51,5 % de los pacientes del grupo ITP y el 52,2 % de los del grupo TAU fueron hombres. Los pacientes en el grupo de ITP habían recibido más años de educación (10,9 [2,37] años vs. 10,5 [2,44] años en el grupo TAU), $p=0,001$. Respecto al diagnóstico del trastorno psicótico, un 78,4 % de los pacientes del grupo ITP y un 78,8 % de los pacientes del grupo TAU presentó esquizofrenia y un 14,1 % de los pacientes en ambos grupos mostró un trastorno por psicosis breve o aguda. La cuantificación de síntomas se realizó mediante la escala CGI-S. Se observaron diferencias entre ambos grupos en sintomatología positiva (ITP 4,18 [0,72] puntos vs. TAU 4,59 [0,96] puntos, $p<0,001$) y en síntomas afectivos (ITP 2,13 [1,18] puntos vs. TAU 2,02 [1,21] puntos, $p=0,05$), pero no en sintomatología negativa (ITP 2,68 [1,29] puntos vs. TAU 2,68 [1,31] puntos). Finalmente, se observó una proporción similar de pacientes (ITP 7,6 %, TAU 7,8 %) con comorbilidades funcionales (definido como desempleo y tiempo prolongado sin educación).

Características de la intervención y el comparador

En este estudio, la intervención es el programa de ITP EASY, establecido el año 2001 en Hong Kong como único tratamiento para los pacientes diagnosticados con trastornos psicóticos incipientes, en sustitución de la atención convencional previa. Los detalles de este programa se pueden consultar en secciones previas de este informe.

El comparador en este estudio es el tratamiento convencional a los trastornos psicóticos establecido en Hong Kong antes del inicio del programa de ITP EASY. Los detalles de este programa se pueden consultar en secciones previas de este informe.

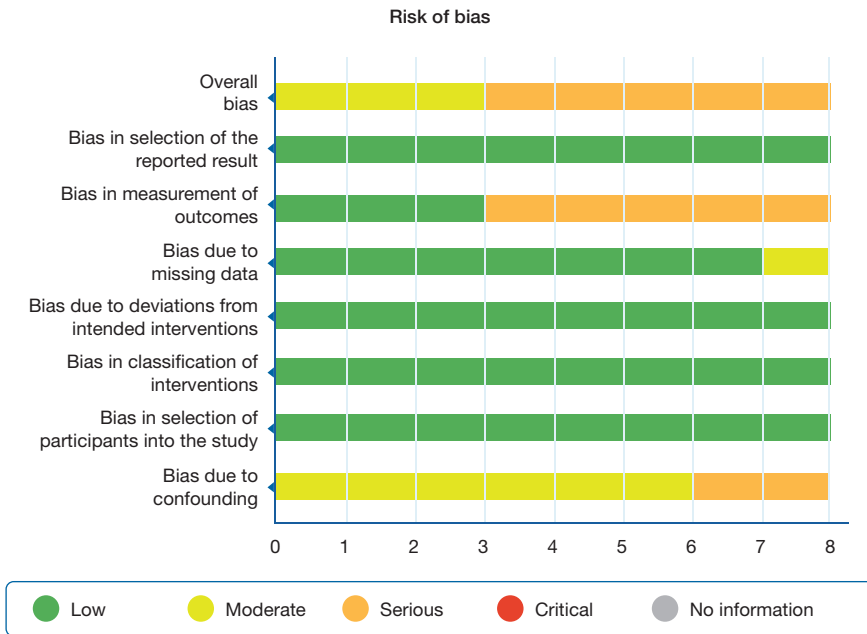
III.1.2.3.2 Riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos

La valoración global del riesgo de sesgo de los ocho estudios observacionales incluidos en el presente informe (58, 77, 78, 80, 81, 84, 89, 92) ha sido moderado o grave, según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70). Desglosado por estudios, Harris et al., 2008 (58), Liffick et al., 2017 (89) y Chan et al., 2018 (92) han mostrado un riesgo de sesgo moderado, mientras que Fowler et al., 2009 (77), Mihalopoulos et al., 2009 (78), Chen et al., 2011 (80), Wong et al., 2011 (81) y Chan et al., 2015 (84) han mostrado un riesgo de sesgo grave.

A continuación, se presenta la **Figura 6**, que muestra los siete dominios evaluados para el riesgo de sesgo junto con el número de estudios y su

calificación, y la valoración global del riesgo de sesgo para cada estudio (Figura 6).

Figura 6. Diagrama resumen de los resultados obtenidos tras la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de diseño observacional incluidos en el presente informe con la herramienta Cochrane ROBINS-I (70). La gráfica presenta el número de estudios y la calificación de riesgo de sesgo para cada dominio. La calificación de cada estudio se muestra coloreada según se indica. En rojo: riesgo de sesgo crítico, en naranja: riesgo de sesgo grave, en amarillo: riesgo de sesgo moderado, en verde: riesgo de sesgo bajo, y en gris: riesgo de sesgo desconocido por falta de información.



Los principales dominios que mostraron riesgo de sesgo grave fueron:

- El dominio del sesgo de detección o *bias in measurement of outcomes*
- El dominio del sesgo de selección o *confounding bias*

Las tablas completas de valoración del riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I pueden consultarse en el Anexo 6, sección 6.3 (Figuras A7-A14).

III.1.2.4 Evaluaciones económicas

Un total de siete estudios han dado respuesta al objetivo específico 2 del presente informe. La descripción de los estudios que han aportado resultados de efectividad clínica (objetivo específico 1), además de datos

de impacto económico, se encuentra en la sección III.1.2. A continuación se presenta y describe el diseño y las características de la intervención y del comparador de los tres estudios de evaluación económica incluidos en el presente informe que solo han aportado datos del impacto económico. La tabla de evidencia que muestra las características de los tres estudios de evaluación económica puede consultarse en el Anexo 9 (**Tabla A11**).

III.1.2.4.1 Descripción de las características de cada evaluación económica incluida

1. Serretti, A.; et al., 2009 [(79)]

Diseño del estudio

Serretti et al., 2009 es un estudio de evaluación económica de tipo análisis de minimización de costes (*cost-offset*) basado en estudios observacionales y desarrollado en Italia. Su objetivo fue cuantificar la reducción de costes que podría aportar un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Este estudio presenta una estimación de los costes clínicos en la atención a los trastornos psicóticos a partir de los datos de un estudio retrospectivo, multicéntrico, de coste-enfermedad (103), que reclutó un total de 100 pacientes con esquizofrenia, y aplicando un ajuste por la tasa oficial de inflación italiana entre 1995 y 2006, que fue 1,3522. Según esta estimación, la tasación de cada coste es la siguiente: cada visita al especialista a 65,65€, cada sesión de psicoterapia a 53,08€, cada visita médica (no especialista) a 18,16€, cada sesión de socialización a 52,38€, cada sesión ocupacional a 30,03€, cada intervención de apoyo a 24,44€ y cada intervención no específica a 71,23€. El coste de cada día de ingreso hospitalario se estima en 244,43€ y el coste de cada análisis clínico en 30,03€. El horizonte temporal definido fue de 12 meses.

Características de la intervención y el comparador

Las características de la intervención se basan en el programa de ITP EPPIC, desarrollado en Australia, y cuyos detalles se pueden consultar en secciones anteriores del presente informe. El estudio estima el uso de recursos por parte de cada paciente del programa de ITP de la manera que sigue. Número de visitas al especialista: 25 a 65,65€; número de sesiones de psicoterapia: 30 a 53,08€; número de otras visitas médicas: 26 a 18,16€; número de sesiones de socialización: 20 a 52,38€; número de sesiones ocupacionales: 10 a 30,03€; número de intervenciones de apoyo: 10 a 24,44€ y número de intervenciones no específicas: 5 a 71,23€. El número de días de ingreso se fija en 5,82 días, representando una reducción de entre el 15,7 % y el 50 % respecto al número de días de ingreso en la atención convencional. Esta estimación se deriva de los

resultados del programa EPPIC durante el primer año (49) y se replica en un estudio piloto desarrollado en el ámbito italiano.

El comparador de este estudio es la atención convencional a los trastornos psicóticos. El estudio estima el uso de recursos por parte de cada paciente que recibe atención convencional de la manera que sigue. Número de visitas al especialista: 21,36 a 65,65€; número de sesiones de psicoterapia: 2,23 a 53,08€; número de otras visitas médicas: 58,6 a 18,16€; número de sesiones de socialización: 22,18 a 52,38€; número de sesiones ocupacionales: 13,35 a 30,03€; número de intervenciones de apoyo: 7,36 a 24,44€ y número de intervenciones no específicas: 1,4 a 71,23€. El número de días de ingreso hospitalario se fija en 13,11 días.

En ambos casos se aplica un factor corrector de 0,50 para corregir la heterogeneidad entre el uso de recursos clínicos según la gravedad del trastorno que presenta cada paciente.

2. McCrone, P.; et al., 2013 [(82)]

Diseño del estudio

McCrone et al., 2013 es un estudio de evaluación económica de minimización de costes basado en un modelo, cuyo diseño formal es de árbol de decisión y desarrollado en el Reino Unido. Su objetivo fue estimar la reducción de costes que podría aportar un programa de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. El horizonte temporal definido fue de seis meses. El diseño del estudio plantea la derivación del paciente a la atención convencional como vía de entrada en el sistema, a partir de donde puede ser redirigido al programa de ITP o bien mantenerse en el tratamiento convencional. Plantea una estimación de costes según los resultados de Tiffin & Hudson, 2007 (104). Según esta estimación, la tasación de cada coste es la siguiente: seis meses de medicación tras EMAR: 218 GBP; visitas psiquiatría 393 GBP (1ª visita) y 210 GBP (visita subsecuente) y cada sesión de psicoterapia a 81 GBP. El coste de cada día de ingreso hospitalario se extrae de fuentes de datos propias del NHS y se fija en 594 GBP. El estudio incluye análisis de sensibilidad para la evaluación de la incertidumbre en la estimación de costes.

Características de la intervención y el comparador

La intervención en este estudio es el tratamiento por parte de un programa de ITP, mientras que el comparador es el tratamiento recibido por un programa de atención convencional a los trastornos psicóticos, proporcionado por un *Child and Adolescent Mental Health Services* (CAMHS).

El estudio presenta las estimaciones de la probabilidad de cada evento clínico dentro del modelo de árbol de decisión, extraídas de

los datos del estudio TRACK (*Transitions from CAMHS to Adult Mental Health Services*) (no publicado) y Tiffin & Hudson, 2007 (104) tanto para la intervención como para el comparador. Brevemente, las probabilidades de cada evento clínico en el programa de ITP definidas en el estudio fueron: transición a psicosis 0,48, a EMAR 0,21 y a otros 0,31; ingreso tras psicosis 0,58; tratamiento comunitario tras psicosis 0,42; intervención psicosocial tras EMAR 0,60; intervención farmacológica tras EMAR 0,20; tratamiento combinado tras EMAR 0,20; no tratamiento tras EMAR 0,00. Las probabilidades del evento en la intervención de CAMHS, por su parte, fueron: transición a psicosis 0,48, a EMAR 0,21 y a otros 0,31; ingreso tras psicosis 0,58; tratamiento comunitario tras psicosis 0,42; intervención psicosocial tras EMAR 0,30; intervención farmacológica tras EMAR 0,10; tratamiento combinado tras EMAR 0,10; no tratamiento tras EMAR 0,50. El estudio presupone, pues, que el impacto fundamental de la intervención se centra en la detección más eficaz de los pacientes con EMAR, a los que se ofrecerá el tratamiento adecuado.

3. Sediqzadah, S.; et al., 2022 [(99)]

Diseño del estudio

Sediqzadah et al., 2022 es un estudio de evaluación económica de coste-efectividad basada en un modelo, cuyo diseño formal es de árbol de decisión, desarrollado en EE.UU. Su objetivo fue estimar el coste-efectividad de los programas de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. El horizonte temporal definido consideró toda la vida del paciente, aunque para los análisis de sensibilidad se utilizaron horizontes temporales de cinco y diez años. La evaluación económica incluye la perspectiva del sistema de salud y la perspectiva social.

El diseño del estudio plantea la derivación del paciente tras el PEP al programa de ITP o bien a la atención convencional. Los pacientes entran en el sistema sin empleo, y a partir de este estado pueden mantenerse sin empleo o hacer una transición a otro estado, que puede ser disponer de empleo, muerte por suicidio o muerte por otras causas. El estudio calcula el CEI, siendo la medida de efectividad empleada los años de vida ajustados por calidad (AVAC). El umbral de pago del decisor se situó en 100000 USD por AVAC, según las convenciones clásicas de EE. UU (105), y la tasa de descuento en un 3 % anual. Las estimaciones de las muertes por suicidio se obtuvieron de Chan et al., 2018 (92) (los detalles de esta publicación, también incluida en el presente informe, se pueden consultar en secciones anteriores) y se fijaron en el 0,37 % anual en el programa de ITP y del 0,65 % anual en el programa de atención convencional. Las estimaciones de las muertes, excluyendo suicidios,

se obtuvieron de fuentes de datos de *Centers for Disease Control and Prevention*. Las estimaciones de hospitalización anual fueron del 32,3 % en el grupo de ITP y del 42,4 % en el grupo de atención convencional, con una duración media de 10,9 días. La transición anual de desempleo a empleo se fijó en el 52,5 % en el programa de ITP y en el 45,3 % en el programa de atención convencional. El estudio incluye análisis de sensibilidad para la evaluación de la incertidumbre en la estimación de costes.

Características de la intervención y el comparador

La intervención en este estudio es el tratamiento por parte de un programa de ITP, dirigido a fomentar un correcto manejo de la medicación y que ofrece intervenciones psicosociales. El paciente recibe tratamiento por parte de un psiquiatra y un gestor de casos, este último enfocado al tratamiento psicosocial y que ofrece apoyo educacional o laboral. El comparador es el tratamiento recibido por un programa de atención convencional a los trastornos psicóticos, proporcionado por una clínica psiquiátrica genérica, que fomenta el correcto manejo de la medicación, pero no ofrece tratamiento psicosocial ni el apoyo de un gestor de casos.

III.1.2.4.2 Calidad de las evaluaciones económicas incluidas

La calidad de las tres evaluaciones económicas incluidas en el presente informe ha sido alta para el estudio de McCrone et al., 2013 (82) y para el estudio de Sediqzadah et al., 2022 (99), y media para el estudio de Serretti et al., 2009 (79), según las FLC (71).

Entre los principales elementos que han afectado a la calidad de las evaluaciones económicas se encuentra la ausencia de la perspectiva social (costes indirectos) en McCrone et al., 2013 (82) y Serretti et al., 2009 (79), y la falta de análisis de sensibilidad para la evaluación de la incertidumbre en la estimación de costes en Serretti et al., 2009 (79). En el caso de Sediqzadah et al., 2022 (99), se ha considerado limitada la validez externa del estudio por el país de realización (EE.UU.) y las características de la evaluación económica realizada (umbral de pago del decisor de 100 000 USD por AVAC, muy superior al que se estima para España (105)).

III.2 Resultados sobre la efectividad clínica de los programas de ITP en comparación con la atención habitual

III.2.1 Cribado de casos por parte del programa de ITP

Para el desenlace del cribado de casos por parte del programa de ITP, el subdesenlace de interés es la duración de la psicosis sin tratar (DUP) (ver **Tabla 2**). A continuación, se presentan los resultados obtenidos para este subdesenlace de interés.

Duración de la psicosis sin tratar

Programas de ITP europeos

Se identificó un único estudio, de diseño ECA y desarrollado en el continente europeo que aportara resultados de la DUP (91). En este estudio no se identificaron diferencias en la mediana de la duración de la DUP entre los pacientes de un programa de ITP prolongado (52 semanas) respecto a los receptores de un programa de ITP convencional seguido de atención convencional (69 semanas).

Programas de ITP no europeos

Un total de tres estudios de diseño ECA y cuatro estudios de tipo observacional presentaron resultados de la duración de la DUP. Entre los estudios con diseño ECA, ninguno detectó diferencias significativas en la duración de la DUP según el grupo de estudio. La mediana de la DUP en los pacientes receptores de un programa de ITP de duración convencional o prolongada fue muy heterogénea: dos estudios mostraron valores de DUP de entre 8,3 (90) y 9 semanas (85), y en un tercer estudio (94) los pacientes del grupo de ITP tenían un valor medio de DUP de 15,1 meses (60,4 semanas). Similarmente, en el grupo TAU se observó la misma heterogeneidad: dos estudios muestran de mediana valores de 12,7 (90) y 16 semanas (85), mientras que Nishida et al., (94) presenta un valor medio de 18,7 meses (74,8 semanas).

Respecto a los cuatro estudios observacionales, solo el estudio de Chan et al., 2018 (92) comunicó un impacto del programa de ITP en la DUP, siendo superior en los pacientes del programa de ITP (ITP 92 días de mediana [13,1 semanas], TAU 61 días de mediana [8,7 semanas], $p=0,01$). El resto de estudios (78, 80, 84) no identificaron diferencias en la DUP entre el grupo de intervención y el grupo de control.

III.2.2 Recuperación tras la entrada en el programa de ITP

Para el desenlace de la recuperación tras la entrada en el programa de ITP, se han establecido un total de siete subdesenlaces (ver **Tabla 2**). A continuación, se presentan los resultados obtenidos para cada subdesenlace de interés.

Evaluación de los síntomas psicóticos

La evaluación de los síntomas psicóticos se realizó mediante las escalas de PANSS, BPRS, SANS, SAPS y CGI-S, cuyos detalles pueden consultarse en el Anexo 1.

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó tanto la evolución de los síntomas psicóticos generales como de los síntomas psicóticos positivos y negativos. Para la sintomatología psicótica general solo se presentan resultados del ECA EASY Extended (85), cuyos resultados favorecen la intervención en forma de programa de ITP prolongado (*mean difference* [MD] de -1,90, 95 % *confidence interval* [CI] -3,28 a -0,52, $p=0,007$). La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como muy baja.

Los análisis de los síntomas positivos, con datos del ECA Easy Extended (85) y del ECA OPUS II (91) y de los síntomas negativos, con datos del ECA Easy Extended (85), del ECA OPUS II (91) y del ECA McGill Network (90), mostraron un resultado muy sesgado en ambos casos, motivo por el cual no fue posible interpretar la evidencia disponible. Un subanálisis de esta RSMA que incluyó solo los estudios que presentaron programas de ITP de 60 meses o más de duración no mostró claras diferencias en sintomatología positiva (*standardized mean difference* [SMD]: -0,15, 95% CI -0,34 a 0,05, $p=0,14$; con datos de Albert et al., 2017 (100)) ni en sintomatología negativa (SMD -0,03, 95% CI -0,19 a 0,14, $p=0,75$; con datos de Albert et al., 2017 (91) y Malla et al., 2017 (90)).

Programas de ITP europeos

Un total de tres estudios de diseño ECA y un estudio de tipo observacional presentaron resultados de la evaluación de los síntomas psicóticos.

El ECA de Rosenbaum et al., 2005 (74) no mostró diferencias significativas ni en la sintomatología positiva ni negativa (evaluada mediante la escala de PANSS) entre los tres grupos de estudio comparando los resultados al inicio del estudio y tras un año del inicio del mismo. Los resultados en sintomatología positiva fueron: ITPp: -1,06 (-2,63 a 0,51); ITPc: -1,51 (-3,64 a 0,61); TAU 0, $p=0,20$, y en sintomatología negativa: ITPp: -0,51 (-1,97 a 0,95). ITPc: -1,71 (-5,21 a 1,80); TAU 0, $p=0,30$ [incremento en el parámetro estimado (PE) + 95 % CI]. También analizaron la presencia de menos síntomas que el año anterior (al inicio del estudio), con los

siguientes resultados: ITPp: 1,39 (0,72-2,73); ITPc: 1,61 (0,60-4,27); TAU 1,00, $p=0,41$, [disminución *odds ratio* (OR) y (95 % CI)]. Sin embargo, este estudio reportó que, si se excluía a los pacientes con abuso de sustancias psicoactivas, entonces el resultado de los síntomas negativos mejoraba tanto en ITP parcial como completa respecto a TAU ($p=0,02$).

El ECA de Grawe et al., 2006 (75) reportó diferencias en la sintomatología negativa 24 meses tras iniciar el estudio, pero no en la sintomatología positiva. Los síntomas fueron evaluados mediante la escala BPRS. Respecto a la sintomatología negativa, se observó una mejora en ITP respecto TAU ($p=0,005$), que se mantuvo ajustando por el valor basal de los síntomas ($p=0,01$) y por el uso de farmacoterapia (0,016). Respecto a la sintomatología positiva, no se observaron diferencias entre grupos ($p=0,29$), aunque sí reportaron que el grupo TAU mostró una sintomatología positiva más fluctuante que el grupo de ITP ($p=0,002$). No se observaron diferencias en la persistencia de síntomas psicóticos (ITP 27 %, TAU 25 %) pero sí en el coeficiente de variación de síntomas, menor en el grupo de ITP (ITP 15,6 [10,5], TAU 24,4 [12,7], $p=0,01$ [media del %, DE]).

El ECA de Albert et al., 2017 (91) no mostró diferencias en la sintomatología tras una extensión de 36 meses de programa de ITP (total 60 meses) comparado con 24 meses de programa de ITP y 36 meses de TAU. La sintomatología se evaluó mediante las escalas SANS y SAPS. Respecto a la sintomatología negativa, los resultados fueron: ITP 1,72 puntos, TAU 1,81 puntos, *estimated mean difference* (EMD) de -0,10 (95 % CI -0,33 a 0,13), $p=0,39$. Considerando la dimensión psicótica, el estudio reportó los siguientes resultados: ITP 1,72 puntos, TAU 1,94 puntos, EMD -0,23 (-0,52 a 0,06), $p=0,12$. Finalmente, respecto a la dimensión desorganizada (dominios de comportamiento bizarro y pensamiento desorganizado de la escala SAPS), el estudio reportó los siguiente datos: ITP 0,69 puntos, TAU 0,79 puntos, EMD -0,11 (95 % CI -0,29 a 0,084), $p=0,28$.

El estudio observacional de Fowler et al., 2009 (77) no observó diferencias en sintomatología psicótica entre tres y seis meses tras el inicio del estudio comparando el grupo que recibió un programa de ITP parcial y el que recibió un programa de ITP completo. La sintomatología se evaluó mediante la escala de PANSS. Los resultados de sintomatología positiva reportados fueron: ITP parcial 12,9 (4,8) puntos y ITP completo 12,8 (5,1) puntos, $p=0,89$ [media, DE]. Los resultados de sintomatología negativa fueron: ITP parcial 14,4 (5,3) puntos, ITP completa 13,2 (5,6) puntos, $p=0,23$ [media, DE]. Los resultados de sintomatología psicótica general fueron: ITP parcial 29,4 (9,0) puntos, ITP completo 29,9 (9,0) puntos, $p=0,74$ [media, DE].

Programas de ITP no europeos

Fuera del contexto europeo, un total de tres estudios de diseño ECA y cuatro estudios de tipo observacional presentaron resultados de la evaluación de los síntomas psicóticos.

El ECA EASY Extended reportó datos de sintomatología psicótica en tres publicaciones (Chang et al., 2015 (85), Chang et al., 2017a (87) y Chang et al., 2017b (88)). Los síntomas se evaluaron mediante la escala de PANSS. La primera publicación, que evalúa los desenlaces tras finalizar el estudio (acumulado: 36 meses de ITP vs. 24 meses de ITP y 12 meses de TAU), observó una mejora en la sintomatología negativa [ITP 8,5 (2,5) puntos; TAU 9,8 (3,8) puntos, $p=0,013$] y la psicopatología global [ITP 19,2 (3,7) puntos; TAU 21,1 (5,0) puntos, $p=0,01$]. Sin embargo, no observó diferencias en sintomatología positiva [ITP 8,3 (2,5) puntos; TAU 8,6 (2,8) puntos, $p=ns$, (media, DE)]. Un análisis longitudinal mostró también mejora en síntomas negativos ($p<0,05$) y la sintomatología global ($p<0,01$) en el grupo de ITP prolongada. No hubo diferencias en la remisión sintomática completa (ITP 78%, TAU 68%). Sin embargo, los buenos resultados obtenidos a los 12 meses de iniciar el estudio no se mantuvieron a los 24 y 36 meses, según se reporta en la publicación de Chang et al., 2017a (87). Los resultados para sintomatología positiva fueron: a 24 meses, ITP 10,1 (3,7) puntos, TAU 10,3 (3,7) puntos, $p=ns$; y a 36 meses, 9,9 (3,4) puntos, TAU 10,2 (3,6) puntos, $p=ns$. Para la sintomatología negativa, se presentaron los siguientes resultados: a 24 meses ITP 12,1 (5,1) puntos, TAU 11,3 (4,5) puntos, $p=ns$, y a 36 meses ITP 12,0 (4,0) puntos, TAU 11,9 (4,0) puntos, $p=ns$. Finalmente, para la psicopatología global, los resultados obtenidos fueron: a los 24 meses, ITP 21,3 (4,3) puntos, TAU 21,9 (4,0) puntos, $p=ns$ y a los 36 meses, ITP 21,2 (5,4) puntos, TAU 22,1 (4,6) puntos, $p=ns$ (media, DE). Finalmente, el análisis de los predictores de desmotivación (ítems de la escala PANSS N2, N4 y G16) y expresión emotiva disminuida (ítems de la escala de PANSS N1, N3, N6 y G7), mostró que los pacientes en el programa de ITP prolongado tenían niveles menores de desmotivación a los doce meses de iniciar el estudio ($p=0,01$).

El ECA del estudio J-CAP (Nishida et al., 2018, (94)) no mostró diferencias en sintomatología psicótica a los 18 meses de iniciarse el programa de ITP, medida mediante la escala de PANSS. Los resultados fueron: ITP 60,8 (22,3) puntos; TAU 67,2 (23,6) puntos; MD -6,40 (95 % CI: -17,59 a 4,80), $p=0,258$ (análisis no ajustado) y MD -3,88 (95 % CI: -12,35 a 4,59), $p=0,369$ (análisis ajustado).

El ECA de la McGill Network, en la publicación de Lutgens et al., 2019 (95), tampoco reportó diferencias entre el programa de ITP prolongado respecto al programa de ITP convencional seguido de TAU en sintomatología psicótica (medida con las escalas SAPS y SANS): análisis por grupo ($p=0,74$) e interacción grupo y tiempo de estudio ($p=0,37$). Tampoco se observaron diferencias al evaluar las dos dimensiones de sintomatología negativa: la expresión emotiva disminuida (grupo $p=0,91$ e interacción grupo y tiempo de estudio $p=0,38$) y la desmotivación (grupo $p=0,75$ e interacción grupo y tiempo de estudio $p=0,18$). El resultado del estudio fue que los pacientes mejoraban la sintomatología negativa durante los dos primeros años de

tratamiento ITP y que luego iban mejorando de manera similar tanto si continuaban en ITP como si eran transferidos a TAU.

Respecto a los estudios observacionales, se observaron diferencias en tres de los cuatro estudios analizados.

En el estudio de Mihalopoulos et al., 2009 (78) no se observaron diferencias en síntomas totales, medidos mediante la escala BPRS: ITP 9,5 (7,7) puntos y TAU 11,1 (7,7) puntos, $p=0,41$, ni en síntomas negativos, medidos mediante la escala SANS: ITP 16,0 (14,6) puntos y TAU 19,2 (16,1) puntos, $p=0,62$. Sí se observó una reducción de síntomas positivos a final del seguimiento (escala BPRS): ITP 1,8 (3,1) puntos y TAU 4,6 (5,1) puntos, $p=0,007$.

En el estudio observacional de Chen et al., 2011 (80), con tres años de seguimiento, los pacientes del grupo ITP mostraron menos síntomas positivos y negativos, evaluados mediante la escala CGI-S. Respecto a los síntomas positivos, los pacientes del grupo ITP presentaron una puntuación de 1,6 (0,6) puntos respecto al grupo TAU 1,7 (0,9) puntos, $p=0,006$. Respecto a los síntomas negativos, los pacientes del grupo ITP mostraron una puntuación de 1,5 (0,5) puntos y el grupo TAU, de 1,6 (0,7) puntos, $p=0,001$.

En el estudio observacional de Wong et al., 2011 (81), tras 24 meses de seguimiento, no se identificaron diferencias en los síntomas positivos evaluados mediante la escala de PANSS (ITP 9 puntos, TAU 9,17 puntos, $p=ns$, [media]), pero sí una reducción de síntomas negativos en ITP (ITP 10,14 puntos, TAU 13,67 puntos, $p=0,002$). La evaluación de la psicopatología general no mostró diferencias entre grupos (ITP 42,14, TAU 39,19, $p=ns$).

Finalmente, en el estudio observacional de Chan et al., 2015 (84), con un seguimiento a diez años tras el inicio de 24 meses de programa ITP o tratamiento TAU, no se observaron diferencias significativas entre grupos. Los síntomas se evaluaron mediante la escala de PANSS, y los resultados para sintomatología positiva fueron: ITP 11,50 (5,43) puntos, TAU 11,01 (5,76) puntos, $p=0,433$ (media, DE). Para sintomatología negativa, el estudio reportó los siguientes datos: ITP 11,31 (5,62) puntos, TAU 11,45 (5,74) puntos, $p=0,995$, y para psicopatología general: ITP 26,26 (8,79) puntos, TAU 26,09 (10,33) puntos, $p=0,428$. La evaluación de los síntomas negativos con la escala SANS mostró resultados similares en ambos grupos: ITP 17,47 (15,64) puntos, TAU 15,97 (16,87) puntos, $p=0,249$.

Evaluación de la funcionalidad

La funcionalidad de los pacientes con trastornos psicóticos se evaluó con las escalas de GAF, BACS, PSP, SOFAS y RFS, cuyos detalles pueden consultarse en el Anexo 1.

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó los resultados de funcionalidad global con datos del ECA EASY Extended (85) y del ECA OPUS II (91), sin encontrar claras diferencias entre los programas de ITP

prolongados y la atención convencional (SMD 0,23, 95 % CI -0,29 a 0,76, $p=0,38$). La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como muy baja. El subanálisis de los estudios cuyo programa de ITP duró 60 meses o más no mostró diferencias entre grupos (*risk ratio* [RR] -0,02, 95% CI -0,22 a 0,18, $p=0,84$), con datos del ECA OPUS II (91).

Programas de ITP europeos

Un total de dos estudios de diseño ECA desarrollados en el continente europeo presentaron resultados de la evaluación de la funcionalidad.

El estudio ECA de Rosenbaum et al., 2005 (74) no pudo demostrar una mejor funcionalidad en los pacientes tratados en los programas de ITP, evaluada mediante la escala GAF, específica para funcionalidad: ITPp 4,13 (-0,06 a 8,32); ITPc 6,44 (-0,84 a 13,73); TAU 0, $p=0,06$, (incremento en el PE + 95 % CI). Sin embargo, un subanálisis que excluyó los pacientes con abuso de sustancias psicoactivas sí observó una mejora en la funcionalidad en los pacientes receptores de los programas de ITP parcial y completo ($p=0,02$) respecto a los receptores de atención convencional.

El estudio ECA OPUS II (Albert et al., 2017, (91)) reportó resultados de funcionalidad cognitiva, sin observar diferencias entre pacientes ITP y pacientes TAU (escala BACS, z scores, ITP -1,88 y TAU -1,89, EMD 0,03 (95 % CI -0,33 a 0,39), $p=ns$). En este estudio también se analizó la funcionalidad personal y social mediante la escala PSP, sin observarse tampoco diferencias entre ambos grupos: ITP 54,2 puntos, TAU 54,5 puntos, EMD -0,06 (95 % CI -2,89 a 2,77), $p=ns$.

Programas de ITP no europeos

Fuera del contexto europeo, un total de dos estudios de diseño ECA y dos estudios de tipo observacional presentaron resultados de la evaluación de la funcionalidad.

El estudio ECA EASY Extended (85) analizó la funcionalidad de los pacientes mediante las escalas SOFAS y RFS a los 6, 12, 24 y 36 meses tras inicio del estudio ECA (12 meses de ITP vs. 12 meses de TAU en pacientes receptores de 24 meses de ITP).

En la primera publicación, Chang et al., 2015 (85), no se observaron diferencias funcionales a los seis meses de tratamiento, pero sí a los doce meses: mediante la escala SOFAS, los pacientes de ITP obtuvieron 64,8 (13,1) puntos respecto a los 57,9 (12,7) puntos del grupo TAU, $p=0,001$; y mediante la escala RFS, los pacientes de ITP obtuvieron una puntuación de 22,1 (3,2) puntos por los 20,3 (3,7) puntos del grupo TAU, $p=0,002$ (media, DE). El desglose de los ítems de la escala RFS también mostró diferencias significativas favorables al grupo de ITP: RFS productividad trabajo ITP 5,1 (1,4) puntos y TAU 4,7 (1,5) puntos, $p=0,045$; RFS vida independiente ITP 6,5 (0,6) puntos y TAU 6,2 (1,0) puntos, $p=0,036$; RFS círculo social inmediato ITP 5,5 (0,9) puntos y TAU 5,1 (1,0) puntos, $p=0,002$; RFS círculo

social ampliado ITP 4,9 (1,0) puntos y TAU 4,3 (1,3) puntos, $p=0,004$. El grupo de pacientes de ITP prolongada mostró una mayor proporción de pacientes con funcionamiento global correcto [calculado como: >60 SOFAS; >5 RFS vida independiente y círculo social inmediato; >4 RFS productividad trabajo y círculo social ampliado y estar trabajando a los 12 meses] a los 12 meses de seguimiento: ITP 35 % vs. TAU 19 %, $p=0,022$. Un análisis longitudinal mostró mejora de las puntuaciones de la escala SOFAS en ITP, pero no en TAU (ITP basal-6m $p<0,001$, 6-12m $p<0,001$; TAU basal-6m $p=ns$, 6-12m $p=ns$). Finalmente, un análisis longitudinal mostró una mejora de RFS total ($p<0,001$), RFS productividad trabajo ($p<0,001$), RFS círculo social inmediato ($p<0,01$) y RFS círculo social ampliado en los pacientes receptores del programa de ITP prolongado ($p<0,01$), mientras que los pacientes TAU no mostraron mejora ni en las puntuaciones de RFS total ni en sus subpuntuaciones.

En la segunda publicación del estudio EASY Extended, Chang et al., 2017a (87), las diferencias observadas a 12 meses desaparecieron tras evaluar estos desenlaces a los 24 y 36 meses de seguimiento. Mediante la escala SOFAS, las puntuaciones a 24 meses fueron: ITP 63,3 (13,6) puntos; TAU 59,6 (12,1) puntos, $p=ns$, y a 36 meses: ITP 64,8 (13,7) puntos; TAU 61,9 (12,5) puntos, $p=ns$ (media, DE). Mediante la escala RFS, las puntuaciones a 24 meses fueron: ITP 21,5 (3,3) puntos; TAU 20,7 (3,2) puntos, $p=ns$ y a 36 meses: ITP 21,5 (3,2) puntos; TAU 20,9 (3,2) puntos, $p=ns$. Tampoco se observaron diferencias en las subpuntuaciones de la escala RFS ni a los 24 ni a los 36 meses. Un análisis longitudinal, sin embargo, sí mostró mejoría en la escala SOFAS ($p<0,01$), RFS total ($p<0,01$) y subpuntuaciones RFS productividad trabajo ($p<0,01$), RFS vida independiente ($p<0,01$); RFS círculo social inmediato ($p=0,03$) y RFS círculo social ampliado ($p<0,01$) en ITP prolongada, pero toda la significación se debió al resultado a 12 meses.

El estudio ECA J-CAP (Nishida et al., 2018, (94)) mostró una funcionalidad similar al final del estudio (18 meses de ITP o TAU) medida mediante la escala de GAF: ITP 66,1 (15,9) puntos; TAU 60,7 (17,1) puntos. MD 5,34 (95 % CI: -2,80 a 13,47), $p=0,195$ (análisis no ajustado) y MD 3,15 (95 % CI: -3,22 a 9,54), $p=0,332$ (análisis ajustado).

Respecto a los estudios observacionales, Mihalopoulos et al., 2009 (78) no reportó diferencias en funcionalidad medida mediante la escala SOFAS al final del seguimiento: ITP 62,9 (16,1) puntos vs. TAU 55,1 (20,6) puntos, $p=0,09$. Tampoco detectó diferencias entre grupos el estudio observacional Chan et al., 2015 (84) tras diez años de seguimiento. Mediante la escala SOFAS, los pacientes ITP mostraron una puntuación de 60,26 (10,91) puntos y los pacientes TAU de 60,59 (11,39) puntos, $p=0,801$; y mediante la escala RFS, los pacientes de ITP mostraron una puntuación de 21,76 (3,63) puntos y los de TAU de 21,89 (3,95) puntos, $p=0,544$ (media, DE).

Evaluación del estado global y la calidad de vida

El análisis del estado global y la calidad de vida de los pacientes con trastornos psicóticos se evaluó con las escalas de GAF (GAF global), WHOQOL-BREF / WHOQOL-26, QLS y SCS, cuyos detalles pueden consultarse en el Anexo 1.

Programas de ITP europeos

Un total de tres estudios de diseño ECA y un estudio de tipo observacional presentaron resultados de la evaluación del estado global y la calidad de vida en el contexto europeo.

El estudio de diseño ECA de Rosenbaum et al., 2005 (74) no observó diferencias en el estado global de los pacientes incluidos, medido mediante la escala de GAF global: ITP parcial: 4,65 (0,61 a 8,68); ITP completo 4,54 (-1,27 a 10,34); TAU 0, $p=0,07$, [incremento en el PE + 95% CI]. En línea con los resultados anteriores, el ECA de Grawe et al., 2006 (75) tampoco observó diferencias entre los grupos de estudio al evaluar su estado global mediante la escala GAF global. Ambos grupos de pacientes mejoraron tras los 24 meses de tratamiento asignado (inicio: 49,8 [0,6] puntos, final 56,1 [17,2] puntos, $p<0,001$, media, DE).

El estudio OPUS-II (Albert et al., 2017 (91)) no observó diferencias en el abuso de sustancias entre los pacientes tratados con el programa de ITP prolongada o los transferidos a TAU (ITP 16,8 %, TAU 17,2 %, OR 0,95 [0,53 a 1,72], $p=0,87$). Tampoco observaron diferencias en la calidad de vida medida mediante la escala WHOQOL-BREF. Los resultados desglosados según los dominios de la escala fueron: salud física ITP 67,3 puntos y TAU 65,1 puntos, EMD 2,2 (95 % CI -1,5 a 6,0) $p=0,25$; salud mental: ITP 56,2 puntos y TAU 53,8 puntos, EMD 2,6 (95 % CI -2,2 a 7,4) $p=0,29$; relaciones sociales: ITP 62,2 puntos y TAU 61,3 puntos, EMD 0,99 (95 % CI -3,3 a 5,3) $p=0,66$ y finalmente ambiente ITP 68,4 puntos y TAU 66,4 puntos, EMD 2,2 (95 % CI -1,4 a 5,8), $p=0,23$.

Por último, el estudio observacional de Fowler et al., 2009 (77) observó una calidad de vida similar entre los pacientes de ITPp e ITPc a los 3-6 meses de iniciar el tratamiento, medida mediante la escala QLS, excepto por el dominio de funcionamiento general. Los resultados de cada grupo fueron, por dominios de la escala: relaciones personales ITPp 30,0 (12,2) puntos e ITPc 30,0 (11,6) puntos, $p=0,98$; funcionamiento general ITPp 6,5 (7,1) puntos e ITPc 13,9 (4,4) puntos, $p<0,001$; estado psíquico ITPp 27,6 (8,8) puntos e ITPc 27,6 (8,2) puntos, $p=0,98$; objetos y actividades ITPp 7,4 (2,3) puntos e ITPc 7,6 (2,5) puntos, $p=0,68$; puntuación total ITPp 70,1 (23,4) puntos e ITPc 74,4 (25,2), $p=0,37$, (media, DE).

Programas de ITP no europeos

Un total de dos estudios de diseño ECA y dos estudios de tipo observacional presentaron resultados de la evaluación del estado global y la calidad de vida.

Entre los estudios con diseño ECA, el estudio J-CAP (Nishida et al., 2018, (94)) no detectó diferencias en el estado global al final del estudio, medido mediante la escala WHO-QOL26. Los resultados fueron: ITP 3,1 (0,7) puntos y TAU 2,9 (0,5) puntos. MD 0,22 (95 % CI: -0,08 a 0,52, $p=0,145$ (análisis no ajustado) y MD 0,15 (95 % CI: -0,09 a 0,39, $p=0,223$ (análisis ajustado)). Por el contrario, el estudio ECA EASY Extended, en su publicación Kam et al., 2021 (98), sí mostró que el programa de ITP prolongado se asoció a una mejor evolución de la calidad de vida ($p=0,014$, análisis univariado y $p=0,008$, OR 3,04 [95 % CI 1,34-6,92], análisis multivariado).

El estudio observacional de Mihalopoulos et al., 2009 (78) reportó un mejor funcionamiento global en ITP que en TAU, medido mediante la escala GAF global: ITP 61,1 (17,3) puntos, TAU 51,1 (20,9) puntos, $p=0,039$. Sin embargo, este estudio no pudo detectar diferencias en la calidad de vida de los pacientes medida mediante la escala QLS: ITP 77,8 (29,9) puntos, TAU 66,6 (34,9) puntos, $p=0,17$; ni mediante la escala WHOQOL-BREF. Las puntuaciones para los dominios de la escala WHOQOL-BREF fueron: salud física ITP 70,9 (16,7) puntos, TAU 69,9 (16,5) puntos, $p=0,79$; salud mental ITP 61,8 (19,3) puntos, TAU 65,2 (16,9) puntos, $p=0,46$; relaciones sociales ITP 58,1 (27,6) puntos, TAU 62,1 (24,4) puntos, $p=0,55$ y ambiente ITP 65,5 (15,4) puntos, TAU 65,9 (18,8) puntos, $p=0,93$. Finalmente, el estudio observacional Chan et al., 2015 (84), tras diez años de seguimiento, no observó diferencias en el estado global al final del estudio, medida mediante la escala de SCS: ITP 14,18 (3,83) puntos, TAU 14,21 (3,98) puntos, $p=0,119$.

Evaluación de los síntomas depresivos

La evaluación de síntomas depresivos se hizo mediante la Escala CDS (106) en todos los estudios incluidos. Los detalles de esta escala pueden consultarse en el Anexo 1.

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó la evolución de los síntomas positivos con datos del ECA EASY Extended (85), observando una distribución sesgada de los datos, lo que impidió a los autores interpretar los hallazgos obtenidos.

Programas de ITP europeos

En el contexto europeo solo se ha identificado un estudio, de diseño observacional, que presente resultados de la evaluación de los síntomas depresivos. El estudio de Fowler et al., 2009 (77) mostró una sintomatología depresiva similar entre los pacientes receptores de un programa de ITPp (5,4 [6,1] puntos) y los receptores de un programa de ITPc (6,5 [5,4] puntos).

Programas de ITP no europeos

Fuera del contexto europeo, se identificaron un estudio ECA y un estudio observacional que presentaran datos de sintomatología depresiva.

El ECA EASY Extended reportó datos de sintomatología depresiva a los 12, 24 y 36 meses tras iniciar el estudio en las publicaciones Chang et al., 2015 (85) y Chang et al., 2017a (87). A los 12 meses, los pacientes del grupo de ITP mostraron menos síntomas depresivos: ITP 0,9 (1,6) puntos; TAU 1,8 (2,7) puntos, $p=0,008$ (media, DE), y un análisis longitudinal mostró mejoría de los síntomas depresivos ($p<0,01$) en ITP respecto a TAU. A los 24 meses, los pacientes del grupo ITP mantuvieron menores niveles de síntomas depresivos: ITP 1,7 (2,3) puntos, TAU 2,7 (2,9) puntos, $p=0,024$. Sin embargo, a los 36 meses, ambos grupos mostraron un nivel similar de síntomas depresivos: ITP 1,6 (2,3) puntos, TAU 2,0 (2,8) puntos, $p=ns$.

Por otro lado, el estudio observacional Chan et al., 2015 (84), en su análisis diez años después de haber iniciado los 24 meses de programa de ITP o seguimiento convencional, observó que los pacientes del grupo ITP mostraron menores síntomas depresivos al final del seguimiento: ITP 1,34 (2,21) puntos; TAU 2,50 (3,83) puntos, $p=0,033$ (media, DE). Este resultado se mantuvo tras ajustar por la duración de la medicación, el género y la DUP ($p=0,02$), pero perdió la significación estadística tras aplicar una corrección estadística de Bonferroni.

Recaídas, remisión clínica y recuperación

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó los resultados de los desenlaces de recuperación y recaídas.

Respecto al desenlace de recuperación, se analizaron los datos de los tres estudios ECA incluidos en la RSMA, sin observarse diferencias significativas entre grupos de estudio: RR 1,13 (95 % CI 0,97 a 1,31) $p=0,12$. El análisis de sensibilidad incluyendo solo los datos de los pacientes que completaron los estudios o utilizando un modelo de efectos fijos aportó resultados similares. El subanálisis de los estudios cuyo programa de ITP duró 60 meses o más no mostró diferencias entre grupos: RR 1,09 (95 % CI 0,86 a 1,39) $p=0,47$, con datos de los estudios McGill University Network de Malla et al., 2017 (90) y OPUS II de Albert et al., 2017 (91). La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como muy baja.

Respecto al desenlace de las recaídas, se analizaron los datos del estudio EASY Extended de Chang et al., 2015 (85), sin observarse diferencias entre los grupos de estudio: RR 0,82 (95 % CI 0,42 a 1,62) $p=0,57$. La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como muy baja.

Programas de ITP europeos

En el contexto europeo, un total de dos estudios ECA y un estudio observacional aportaron datos de recaídas, remisión clínica o recuperación global.

El estudio de diseño ECA de Grawe et al., 2006 (75) mostró que los pacientes tratados en un programa de ITP tenían menos recaídas menores que los tratados mediante la atención convencional a los trastornos psicóticos (ITP 20 % y TAU 50 %, $p=0,03$), sin diferencias en el número de recaídas total (ITP 47 % y TAU 65 %, $p=ns$) o recaídas graves (ITP 33 % y TAU 35 %, $p=ns$). Este estudio también aportó resultados de recuperación total, definida como un desenlace combinado que comunicaba la ausencia de recaídas, la ausencia de psicosis persistente, no presentar ingresos hospitalarios ni tentativas suicidas y mostrar un buen cumplimiento del tratamiento. Los pacientes del programa ITP mostraron una recuperación total en mayor proporción que los pacientes TAU (ITP 53 %, TAU 25 %, $p=0,05$).

En el estudio de diseño ECA de Albert et al., 2017 (91) no se observaron diferencias en la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica (ausencia de síntomas negativos y psicóticos): ITP 22,3 %, TAU 21,7 %, OR 1,08 (95 % CI 0,65 a 1,80), $p=0,76$. Tampoco hubo diferencias en la proporción de pacientes que mostraron remisión de los síntomas psicóticos: ITP 44,4 %, TAU 41,4 %, OR 1,19 (95 % CI 0,75 a 1,87), $p=ns$.

Finalmente, el estudio observacional de Fowler et al., 2009 (77) analizó la proporción de pacientes que se recuperaba totalmente (definido como >1 mes en trabajo competitivo o educación con cualificación [+15h/semana]) y parcialmente (definido como ≥ 8 h/semana de trabajo o educación). En este estudio se observó una mayor proporción de pacientes ITP que se recuperaron totalmente tras 24 meses de tratamiento: ITPc 44 %, TAU 15 %, $p<0,001$. También observaron una mayor proporción de pacientes que se recuperaron total o parcialmente tras recibir el programa de ITPc respecto a la atención convencional: ITPc 52 % y TAU 15 %, $p<0,001$. Un subanálisis a los 12 meses comparando los pacientes que recibieron el programa de ITPc y el programa de ITPp mostró que los pacientes que recibían el programa de ITP completo tenían tasas mayores de recuperación total o parcial: ITPc 40 % e ITPp 24 %, $p=0,05$.

Programas de ITP no europeos

Fuera del contexto europeo, un total de tres estudios ECA y tres estudios observacionales aportaron datos a este desenlace.

El estudio ECA EASY Extended reportó datos de recaídas del trastorno psicótico a 12 y 36 meses tras el inicio del ensayo clínico, en sus publicaciones Chang et al., 2015 (85) y Chang et al., 2017a (87). Tanto a los 12 como a los 36 meses, el estudio no observó diferencias en las recaídas entre los dos grupos de estudio. A los 12 meses se registró una recaída en el 16 % de los pacientes de ITP y en el 19 % de los pacientes TAU, $p=ns$. A los 36 meses se detectó una recaída en el 25,6 % de los pacientes ITP y en el 37,2 % pacientes TAU, $p=ns$. Por otro lado, las publicaciones Chang et al., 2016 (86) y Chang et al., 2018 (93) caracterizaron predictores de remisión funcional,

definida como: puntuación >60 SOFAS; >5 RFS vida independiente y círculo social inmediato; >4 RFS productividad trabajo y círculo social ampliado y estar trabajando a tiempo completo o parcial o bien estudiando. En el análisis a 12 meses, un 19,9 % de los pacientes mostraron remisión funcional y el tratamiento con ITP prolongada fue un predictor independiente de más remisión funcional en un análisis multivariado: OR 2,97 [95 % CI 1,09-8,08], $p=0,033$. En el análisis a 36 meses, un 21,7 % de los pacientes presentó remisión funcional, pero el tratamiento con ITP prolongada dejó de ser un factor predictor de remisión funcional.

El estudio ECA de Malla et al., 2017 (90) definió la remisión clínica como una puntuación <2 puntos en cada subescala de las escalas SAPS y SANS, de modo que si el paciente lo alcanzaba solo en una escala, se consideraba en remisión de síntomas positivos o negativos según correspondía y si lo alcanzaba en ambas escalas, se le clasificaba como en remisión total. Los pacientes de ITP prolongada mostraron remisión de síntomas positivos y negativos durante un mayor período de tiempo: ITP 66,5 (41,6) semanas y TAU 56,7 (45,0) semanas, $p=0,03$. Los pacientes del programa de ITP prolongado también mostraron una mayor duración de la remisión de síntomas positivos (ITP 92,5 [41,9] semanas respecto a TAU 63,6 [46,7] semanas, $p<0,001$) y síntomas negativos (ITP 73,4 [43,7] semanas respecto a TAU 59,6 [47,0] semanas, $p=0,005$). Un mayor número de visitas clínicas o intervenciones se asoció a un menor tiempo en remisión de síntomas positivos y negativos ($p=0,02$) y de síntomas negativos ($p=0,008$). Un mayor tiempo de tratamiento se asoció, sin embargo, con una mayor duración de la remisión de los síntomas positivos ($p=0,009$). Finalmente, no se observaron diferencias en el número de pacientes que alcanzaron la remisión clínica de los síntomas positivos (ITP 82,7 %, TAU 78,1 %, $p=0,47$), de los síntomas negativos (ITP 62,5 %, TAU 60,5 %, $p=0,87$) y de los síntomas positivos y negativos (ITP 58,5 %, TAU 58,3 %, $p=1,00$) durante algún momento del estudio.

El estudio de diseño ECA de Nishida et al., 2018 (94) también analizó la remisión clínica, definida como una puntuación en la escala de PANSS ≤ 4 puntos durante seis meses consecutivos en los siguientes ítems de la escala: P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5 y G9. Una proporción superior de pacientes del programa de ITP (59,0 %) mostró remisión clínica en comparación con los pacientes receptores del tratamiento convencional (32,3 %), OR 3,02 (95 % CI: 1,13-8,10, $p=0,028$ (análisis no ajustado) y OR 6,29 (95 % CI: 1,04-37,88, $p=0,045$ (análisis ajustado).

Respecto a los estudios observacionales, Mihalopoulos et al., 2009 (78) analizó la remisión sintomática con las escalas BPRS y BPRS + SANS. En ambos casos, los pacientes que recibieron tratamiento en el programa de ITP mostraron mayor porcentaje de casos con remisión sintomática: ITP 75,9 % y TAU 41,4 %, OR 4,5 (95 % CI 1,4-13,7), $p=0,008$; y ITP 44,8 % y TAU 21,2 %, OR 3,3 (95 % CI 1,02-10,3), $p=0,041$. El análisis de la evolución

durante los dos últimos años mostró que los pacientes del programa ITP estuvieron más frecuentemente no activamente psicóticos: ITP 62,5 % y TAU 33,3 %, $p=0,011$.

El estudio observacional de Chen et al., 2011 (80) definió las recaídas como un incremento en los síntomas positivos que requirieron un cambio de tratamiento antipsicótico u hospitalización. Los pacientes del grupo ITP mostraron recaídas menos frecuentes durante el primer año de tratamiento (ITP 17,6 %, TAU 21,0 %, $p=0,012$), sin embargo, estas diferencias no fueron objetivables ni durante el segundo ni durante el tercer año de tratamiento. Durante el segundo año, un 39 % de pacientes del grupo y un 37,7 % de los pacientes del grupo TAU sufrió una o más recaídas ($p=0,10$) y en el tercer año fueron un 49,1 % de los pacientes del grupo ITP y un 47,1 % de los pacientes del grupo TAU ($p=0,081$). Sí observaron que el grupo de ITP mostró con menos frecuencia más de dos recaídas (ITP 17,1 % del total, TAU 18,3 % del total, $p=0,008$). Este estudio analizó también los períodos de recuperación de los pacientes incluidos. La recuperación se definió como presentar unos valores de síntomas positivos ≤ 2 (*borderline*) y de síntomas negativos ≤ 3 (*mildly ill*) en la escala CGI-S, y además estar estudiando o trabajando a tiempo completo durante más de doce meses consecutivos. En este estudio, los pacientes del grupo ITP presentaron con más frecuencia >1 período de recuperación (ITP 36,4 % y TAU 27,0 %, $p=0,001$).

Finalmente, el estudio observacional de Chan et al., 2015 (84), con seguimiento a diez años, no observó diferencias en el número de recaídas que presentaron los pacientes: ITP 1,88 recaídas, TAU 1,76 recaídas, $p=0,898$ ni en el tiempo hasta la recaída ($p=0,69$ mediante análisis de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier). Sin embargo, el programa de ITP mostró un efecto protector en el número de recaídas que requirieron ingreso hospitalario: ITP 1,01 recaídas y TAU 1,38 recaídas, OR 1,55 (95 % CI 1,24-1,94), $p<0,0001$. Este estudio también evaluó la remisión clínica, definida como una puntuación ≤ 3 puntos en los ítems P1, P2, P3, N1, N4, N6, G3, G5, G9 de la escala de PANSS, junto con una puntuación ≤ 3 durante seis meses en la escala CGI de síntomas positivos y negativos. No se observaron diferencias entre grupos: ITP 48,6 % y TAU 50,9 %, $p=0,566$. No se detectaron diferencias en la recuperación funcional de los pacientes (definida como una puntuación ≥ 2 en la escala SCS y una puntuación ≥ 61 puntos en la escala SOFAS): ITP 26,2 % y TAU 34,3 %, $p=0,20$. Tampoco se observaron diferencias en la recuperación plena (remisión clínica y recuperación funcional): ITP 12,1 %, TAU 13,7 %, $p=0,273$.

Cumplimiento del tratamiento prescrito

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó los resultados del cumplimiento del tratamiento prescrito con datos de los estudios EASY Extended de Chang et al., 2015 (85) y McGill University Network de Malla et al., 2017

(90), observando que el tratamiento con el programa de ITP prolongado aumentaba el cumplimiento del tratamiento: RR 0,45 (95 % CI 0,27 a 0,75), $p=0,002$. El análisis de sensibilidad incluyendo solo los datos de los pacientes que completaron los estudios o utilizando un modelo de efectos fijos aportó resultados similares. El subanálisis de los estudios cuyo programa de ITP duró 60 meses o más también mostró diferencias entre grupos: RR 0,40 (95 % CI 0,27 a 0,61) $p<0,0001$, con datos del estudio de la McGill University Network de Malla et al., 2017 (90). La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como muy baja.

Programas de ITP europeos

En el contexto europeo, un total de dos estudios con diseño ECA aportaron datos de este desenlace.

El estudio *International Optimal Treatment* (Noruega), en sus publicaciones de Grawe et al., 2006 (75), Morken et al., 2007 (76) y Sigrúnarson et al., 2013 (83) analizó este desenlace. A los 24 meses de iniciarse el estudio, Grawe et al., (75) no observaron diferencias en el cumplimiento del tratamiento farmacológico (ITP 67 % cumplimiento, TAU 70 % cumplimiento, $p=ns$), pero sí un mejor cumplimiento del tratamiento psicosocial en el grupo de ITP (ITP 97 % cumplimiento, TAU 70 % cumplimiento, $p=0,01$). Por su parte, el estudio de Morken et al., 2007 (76), centrado en la evaluación del cumplimiento, reportó que el programa de ITP no promovió un mejor cumplimiento del tratamiento respecto a la atención convencional. Durante el primer año, presentaron un buen cumplimiento al tratamiento oral e inyectable el 70 % de los pacientes ITP y el 80 % de los pacientes TAU, $p=ns$; y un buen cumplimiento del tratamiento oral el 60 % de los pacientes ITP y el 65 % de los pacientes TAU, $p=ns$. Durante los dos primeros años, presentaron un buen cumplimiento del tratamiento oral e inyectable el 67 % de los pacientes ITP y el 70 % de los pacientes TAU, $p=ns$; y un buen cumplimiento del tratamiento oral el 57 % de los pacientes ITP y el 55 % de los pacientes TAU, $p=ns$. El tratamiento TAU no fue predictor de peor cumplimiento del tratamiento en un análisis multivariado ($p=0,268$). Este estudio sí reportó que los pacientes con más expressed emotion (apoyo familiar) fueron más cumplidores con el tratamiento, de manera independiente a si recibían o no el programa de ITP. Finalmente, el análisis tras doce años de finalizar el estudio de Sigrúnarson et al., 2013 (83), no mostró diferencias en el cumplimiento del tratamiento psicológico. El 100 % de los pacientes ITP y el 94 % de los pacientes TAU fueron cumplidores con el tratamiento, $p=0,194$.

Por otro lado, el estudio de diseño ECA OPUS II de Albert et al., 2017 (91) no mostró diferencias significativas en el cumplimiento del tratamiento médico: el 83 % de los pacientes del grupo ITP y el 79 % de los pacientes del grupo TAU fueron cumplidores, OR 1,34 (95 % CI 0,61 a 3,0), $p=0,47$.

Programas de ITP no europeos

Fuera del continente europeo, un total de dos estudios de diseño ECA aportaron resultados de este desenlace.

El estudio ECA EASY Extended de Chang et al., 2015 (85) no reportó diferencias en la proporción de pacientes que presentaron un buen cumplimiento del tratamiento prescrito: ITP 83 % y TAU 79 %, $p=ns$. En consonancia con estos resultados, el estudio ECA de Malla et al., 2017 (90) tampoco comunicó diferencias en la ratio de cumplimiento comunicado por el propio paciente (ITP 95 % cumplidores, TAU 97 % cumplidores)³.

Satisfacción de pacientes y familiares

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó los resultados de la satisfacción de los pacientes con el tratamiento con datos del estudio OPUS II de Albert et al., 2017 (91), reportando que el tratamiento con el programa de ITP prolongado aumentaba la satisfacción de los pacientes con el tratamiento: MD 2,60 (95 % CI 1,38 a 3,82), $p<0,0001$. La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como muy baja.

Programas de ITP europeos

En el contexto europeo, solo el estudio OPUS II de Albert et al., 2017 (91) aportó datos de satisfacción de los pacientes con el tratamiento. Este estudio mostró que los pacientes que recibieron el tratamiento de ITP prolongado estaban más satisfechos con el tratamiento (medido con un cuestionario de satisfacción): ITP 27,0 puntos y TAU 24,4 puntos, EMD 2,57 (95 % CI 1,36 a 3,79) $p<0,001$. Sin embargo, no observaron diferencias en la opinión del paciente sobre su capacidad de revertir la enfermedad (*self-efficacy*): ITP 27,3 puntos y TAU 26,6 puntos, EMD 0,79 (95 % CI -0,68 a 2,26), $p=ns$.

Programas de ITP no europeos

Fuera del continente europeo, dos estudios con diseño ECA reportaron este desenlace.

El estudio J-CAP de Nishida et al., 2018 (94) no observó diferencias en la satisfacción del paciente (medido como satisfacción sí o no): ITP 48,7 % satisfechos y TAU 27,6 %, OR 2,49 (95 % CI: 0,89-6,97), $p=0,082$ (análisis no ajustado); OR 1,86 (95 % CI: 0,40-8,62), $p=0,429$ (análisis ajustado). Este estudio sí que reportó una mayor satisfacción con el tratamiento en los familiares de los pacientes tratados en el programa de ITP, excepto cuando se realizó el análisis ajustado: ITP 37,1 % familiares satisfechos y TAU 13,8 % familiares satisfechos, OR 3,69 (95 % CI: 1,05-13,0, $p=0,042$ (análisis no ajustado), OR 2,30 (95 % CI: 0,34-154,15, $p=0,697$ (análisis ajustado).

³ Para ver los resultados de este estudio sobre la relación entre la satisfacción del paciente y el cumplimiento del tratamiento, por favor, refiérase al siguiente apartado (Satisfacción de pacientes y familiares).

Por otro lado, el estudio de la McGill University Network, en su publicación Iyer et al., 2021 (96) analizó la relación entre la satisfacción del paciente con el programa asignado y el cumplimiento del tratamiento durante los 36 meses de duración del estudio. Este subanálisis del ECA original consistió en hacer llegar un cuestionario a todos los pacientes para que indicaran tras la aleatorización si estaban satisfechos con el grupo de tratamiento asignado, les era indiferente o no estaban satisfechos. Observaron que más pacientes aleatorizados a continuar con el tratamiento ITP expresaban satisfacción con el tratamiento asignado (88,2 % de los pacientes aleatorizados a continuar ITP y 31,5 % de los aleatorizados a ser transferidos a la atención convencional, $p < 0,001$). Entre los pacientes del grupo ITP, los que expresaban satisfacción con el tratamiento se desvincularon menos del programa (vinculados con el programa: ITP satisfecho 72,6 %; ITP no satisfecho 28,6 %, $p = 0,030$). Finalmente, observaron que más pacientes satisfechos con la asignación a ITP prolongada completaron los 60 meses de seguimiento con el médico (ITP-satisfecho 59,7 %, TAU-satisfecho 33,3 %, $p = 0,048$) y con otros miembros del equipo tratante (ITP-satisfecho 72,6 %, TAU-satisfecho 27,8 %, $p = 0,001$) respecto a los pacientes satisfechos con recibir atención convencional.

Tentativas de suicidio

Programas de ITP europeos

Dos estudios de diseño ECA han aportado datos respecto a las tentativas de suicidio en un caso y a las ideas de suicidio en otro caso, sin observar diferencias entre los grupos de estudio. El estudio de Grawe et al., 2006 (75) no observó diferencias en las tentativas de suicidio en pacientes que habían recibido 24 meses de tratamiento ITP (13 %) respecto a los pacientes que recibieron 24 meses de TAU (5 %). De manera similar, el estudio de Albert et al., 2017 (91) reportó una proporción similar de ideas autolíticas en los pacientes que recibieron 60 meses de tratamiento ITP (29,4 % de los pacientes) respecto a los que recibieron 24 meses de tratamiento ITP y 36 meses de TAU (34 % de los pacientes), OR 0,90 [0,50 a 1,30].

Programas de ITP no europeos

En el contexto de los programas de ITP no europeos, solo el programa de ITP EASY de Hong Kong ha presentado datos de tentativas de suicidio en un total de tres estudios, uno de diseño ECA (85) y dos de diseño observacional (80, 84). De los tres estudios, dos no observaron diferencias significativas, mientras que un tercero observó un efecto beneficioso del tratamiento ITP en la reducción de tentativas de suicidio. El estudio ECA de Chang et al., 2015 (85) no detectó ninguna tentativa autolítica ni en los pacientes que recibieron 36 meses de tratamiento ITP ni en los que recibieron 24 meses de tratamiento ITP y 12 meses de TAU. Por otro lado, el seguimiento a tres

años de un grupo de pacientes incluidos en el programa de ITP EASY (80) respecto a un grupo control histórico no mostró diferencias en las tentativas de suicidio (ITP 9,3 % y TAU 11,4 %). Sin embargo, otro estudio de diseño similar que evaluó a pacientes incluidos en el programa EASY y controles históricos tras 10 años de seguimiento (84) sí reportó una reducción del número de tentativas de suicidio en el grupo de pacientes ITP (OR 2,97, 95 % CI 1,58-5,58, $p=0,001$).

Suicidios consumados

Programas de ITP europeos

Un total de dos estudios de diseño ECA proporcionaron resultados respecto a la muerte por suicidio, sin diferencias entre ambos grupos de análisis. El estudio de diseño ECA de Rosenbaum et al., 2005 (74) no detectó diferencias en las muertes por suicidio tras un año de tratamiento en programa de ITP o TAU, reportando un total de cinco muertes por suicidio en toda la cohorte (0,9 % del total de pacientes). Por otro lado, el estudio de diseño ECA de Grawe et al., 2006 (75) no detectó ningún suicidio consumado ni en el grupo de pacientes ITP ni en el grupo de pacientes TAU tras 24 meses de tratamiento. La publicación de los resultados de este estudio de diseño ECA tras doce años del fin del tratamiento (83) solo detectó una muerte por suicidio en el grupo de TAU (5,9 %), sin diferencias respecto al grupo de ITP (0 %).

Programas de ITP no europeos

En el contexto de los programas de ITP no europeos, dos estudios de diseño ECA y cuatro publicaciones de diseño observacional han aportado datos respecto a la muerte por suicidio. Los dos estudios de diseño ECA no observaron diferencias significativas en este desenlace. El estudio de Malla et al., 2017 (90) no observó ningún suicidio consumado durante todo el período de estudio. Por otro lado, el estudio EASY Extended, en su publicación Chang et al., 2017a (87), reporta un total de dos suicidios consumados en los dos años siguientes a la finalización del estudio original, uno en cada grupo de estudio (tasa de suicidio en ITP 1,2 % y en TAU 1,3 %).

Por otro lado, de los cuatro estudios observacionales, dos presentaron el suicidio consumado como desenlace principal del estudio y ambos mostraron una reducción en el riesgo de suicidio en los pacientes que recibieron tratamiento ITP respecto al grupo de pacientes TAU, si bien este efecto se mostró limitado a los tres primeros años de seguimiento. El estudio de Harris et al., 2008 (58), realizado en el marco del programa de ITP EPPIC, no pudo demostrar diferencias en la tasa acumulativa de suicidio considerando todo el período de seguimiento del estudio (8,5 años, ITP 3,8 % vs. TAU 4,2 %). Sin embargo, tras el ajuste del modelo de análisis por diversas variables sociodemográficas, observaron un efecto beneficioso

de reducción del riesgo de suicidio en ITP (HR 0,51 [0,27-0,99], $p=0,048$) restringido exclusivamente a los tres primeros años tras el primer contacto con el programa de ITP. Tras los tres primeros años, este efecto desapareció, mostrando el grupo de ITP más riesgo de suicidio que los pacientes TAU, si bien este hallazgo no alcanzó significación estadística. Por otro lado, el estudio de Chan et al., 2018 (92), realizado en el contexto del programa de ITP EASY, sí reportó un efecto beneficioso del programa de ITP en la reducción de la tasa de suicidio tras doce años de seguimiento (ITP 4,4 %, TAU 7,5 %, $p=0,02$). En consonancia con los resultados de Harris et al., 2008, también reportó una reducción del riesgo de suicidio en el grupo de pacientes con ITP durante los tres primeros años de seguimiento (HR 0,32 [0,14-0,71], $p=0,005$), pero no tras superar los tres primeros años de seguimiento (HR 0,87 [0,48-1,58], $p=0,65$).

Los otros dos estudios observacionales mostraron un efecto positivo del tratamiento ITP en el desenlace de suicidios consumados. El estudio de Chen et al., 2011 (80), tras tres años de seguimiento, reportó una reducción de las muertes por suicidio en los pacientes del programa de ITP (1,1 %) respecto a los pacientes del programa TAU (3,4 %), $p=0,009$. El estudio de Chan et al., 2015 (84), que presenta resultados diez años tras el inicio del tratamiento, reportó una reducción del tiempo hasta el suicidio en los pacientes TAU respecto a los pacientes ITP ($p=0,037$). Además, un análisis con ajuste por género mostró un riesgo menor de suicidio en el grupo de ITP (HR 0,37 [0,15-0,64], $p=0,042$).

Mortalidad por todas las causas

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó la mortalidad por todas las causas (muerte por suicidio o muerte natural) con datos del ECA EASY Extended (85), del ECA OPUS II (91) y del ECA Malla et al., 2017 (90) y no reportó diferencias entre los pacientes que recibieron un programa de ITP prolongado respecto los pacientes que recibieron un programa de ITP convencional seguido de TAU (RR 0,38 [0,09-1,64], $p=0,20$). La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como baja. Un subanálisis incluyendo solo los estudios que evaluaban un programa de ITP de 60 meses de duración (90, 91) tampoco mostró diferencias entre grupos de estudio.

Programas de ITP europeos

No se han identificado estudios en el ámbito europeo que presenten resultados exclusivamente de mortalidad. Para el análisis de la mortalidad global, se pueden consultar los resultados de la RSMA de Puntis et al., 2020 (69) en el apartado anterior. Para el análisis de muerte por suicidio, consúltese el apartado anterior.

Programas de ITP no europeos

Un estudio de diseño ECA y dos estudios observacionales realizados en Hong Kong han aportado resultados sobre mortalidad. El estudio de diseño ECA, Chang et al., 2017a (87) no observó diferencias en la mortalidad por todas las causas entre los pacientes del grupo ITP (1,2 %) y los pacientes del grupo TAU (3,8 %). Respecto a los estudios observacionales, Chen et al., 2011 (80) reportaron una menor mortalidad por todas las causas tres años después de iniciar el tratamiento (ITP 1,1 %, TAU 3,6 %, $p=0,006$). Finalmente, el estudio de Chan et al., 2018 (92) describe un riesgo menor de muerte por todas las causas en el grupo de pacientes de ITP (*standardized mortality ratio* (SMR) 5,67 [3,84-8,09]) respecto al grupo TAU (SMR 8,38 [6,27-10,99]).

Ingresos hospitalarios

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó los resultados de los ingresos hospitalarios con datos del estudio EASY Extended (85), sin observar diferencias significativas entre grupos de estudio: RR 1,55 (95 % CI 0,68 a 3,52), $p=0,30$. La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como baja. El análisis de los días de ingreso hospitalario, con datos del estudio EASY Extended (85) y OPUS II (91), mostró una distribución sesgada de los datos, lo que impidió a los autores interpretar los hallazgos obtenidos. El subanálisis de los estudios cuyo programa de ITP duró 60 meses o más no mostró diferencias entre grupos en la duración de los ingresos hospitalarios: MD -2,70 (95 % CI -8,30 a 2,90), $p=0,34$, con datos exclusivamente del estudio OPUS II (91).

Programas de ITP europeos

El análisis de los programas de ITP europeos reportó resultados en este desenlace en tres estudios de diseño ECA y un estudio de diseño observacional.

El estudio ECA del *Danish National Schizophrenia Project* (Dinamarca), en su publicación Rosenbaum et al., 2005 (74) no observó diferencias en la duración de los ingresos hospitalarios en los pacientes que recibieron el tratamiento ITP completo: ITPp 0,41 (0,15-1,11); ITPc 1,75 (0,51-5,95) y TAU 1,00, $p=0,08$, [disminución OR (95 % CI)].

El estudio ECA del *International Optimal Treatment* (Noruega), en sus publicaciones Grawe et al., 2006 (75) y Sigrúnarson et al., 2013 (83) analizó la incidencia de ingresos hospitalarios a los 24 meses del inicio del estudio y a los 12 años de finalizarlo. El análisis a 24 meses no mostró diferencias en el porcentaje de pacientes ingresados por grupo (ITP 33 %, TAU 50 %, $p=ns$), ni en el número de ingresos (solo un ingreso: ITP 20 %, TAU 20 %; más de un ingreso: ITP 13 % y TAU 30 %, $p=ns$). El análisis a 12 años (83) tampoco mostró diferencias en el porcentaje de pacientes ingresados por grupo (ITP

54 %, TAU 77 %, $p=0,125$), ni en el tiempo hasta el primer reingreso (ITP 2474 [356] días, TAU 1687 [414] días, $p=0,152$). La duración de los ingresos hospitalarios fue similar entre grupos (ITP 364 [610] días, TAU 420 [574] días, $p=0,758$). El grupo de ITP sí mostró una menor proporción de ingresos involuntarios (ITP 39 %, TAU 71 %, $p=0,042$), aunque la duración de estos fue similar (ITP 265 [591] días, TAU 259 [413] días, $p=0,637$). Tampoco se observaron diferencias en la proporción de pacientes que hicieron un uso frecuente o intensivo de la hospitalización. Se consideró hospitalización frecuente entre 100 y 500 días de ingreso (ITP 21 %, TAU 47 %, $p=0,072$) y hospitalización intensiva >500 días de ingreso (ITP 21 %, TAU 24 %, $p=0,869$). Finalmente, un análisis de covarianza con ajuste por los días de ingreso hospitalario acaecidos 12 meses antes del inicio del estudio tampoco mostró diferencias entre grupos en la media de días de ingreso durante los 12 años de seguimiento ($p=0,761$).

El estudio ECA OPUS-II de Albert et al., 2017 (91) tampoco detectó diferencias significativas en el número de días de ingreso hospitalario anuales: ITP 9,1 (21,9) días/año; TAU 11,8 (34,1) días/año, EMD -2,79 (95 % CI -8,40 a 2,82), $p=0,33$ ni en el número de consultas a urgencias hospitalarias: ITP 0,48 (1,11) visitas/año, TAU 0,40 (0,84) visitas/año, EMD 0,08 (95 % CI -0,11 a 0,27), $p=0,43$.

Finalmente, el estudio observacional de Fowler et al., 2009 (77), tras 24 meses de seguimiento, sí reportó diferencias en la proporción de ingresos hospitalarios y su duración entre los pacientes que recibieron ITP completa y los pacientes que recibieron tratamiento convencional: ITP completo 33 % de los pacientes ingresaron con 45,1 (113,8) días de ingreso medio, TAU el 100 % ingresaron con 165,5 (109,0) días de ingreso medio, $p=0,001$.

Programas de ITP no europeos

Fuera del contexto europeo, un estudio de diseño ECA y cuatro estudios de diseño observacional reportaron resultados para este desenlace.

El estudio ECA EASY Extended, en sus publicaciones Chang et al., 2015 (85) y Chang et al., 2017a (87) no observó diferencias en el número de pacientes con ingresos hospitalarios ni en la duración de los mismos a 12 y 36 meses tras iniciar el estudio. A los 12 meses, un 16 % de los pacientes del grupo ITP y un 10 % de los pacientes del grupo TAU ingresaron, $p=ns$, con un ingreso medio de 7,4 (20,6) días en ITP y de 3,5 (12,8) días en TAU, $p=ns$. A los 36 meses de seguimiento, un 17,1 % de los pacientes del grupo ITP y un 16,7 % de los pacientes del grupo TAU ingresaron, $p=ns$, con un ingreso medio de 131,5 (139,7) días en ITP y de 174,3 (259) días en TAU, $p=ns$.

Respecto a los estudios observacionales, el estudio de Liffick et al., 2017 (89) reportó datos sobre el número de ingresos y su duración en ambos grupos de estudio, sin realizar un análisis comparativo que permita su interpretación objetiva. Respecto al porcentaje de ingreso hospitalario, un total de diez pacientes del grupo ITP ingresaron durante el estudio (13,2 %),

dos de los cuales requirieron reingresar (sumando un total de tres reingresos), mientras que en el grupo TAU un total de 22 pacientes ingresaron durante el estudio (29,3 %), nueve de los cuales requirieron más de un ingreso (total de 16 reingresos contabilizados). Respecto al número de días de ingreso, fue de 143 días en el grupo de ITP y de 213 días en el grupo TAU. La ratio global de ingreso osciló entre 0,04 y 0,07.

El estudio de Chen et al., 2011 (80), con un tiempo de seguimiento de 36 meses, reportó que los pacientes del grupo ITP requirieron menos hospitalizaciones y estas duraron menos que en los pacientes que recibieron atención convencional. Los resultados del número de hospitalizaciones fueron: ITP 1 (1,1) ingreso, TAU 1,8 (1,3) ingresos, $p < 0,001$, y los resultados de los días de hospitalización fueron: ITP 61,6 (105,5) días, TAU 113,7 (141,6) días, $p < 0,001$. La proporción de pacientes que requirió ingresar en el primer mes de tratamiento fue menor en el grupo de ITP: ITP 46,9 % y TAU 90,7 %, $p < 0,001$, y en menor medida ingresaron involuntariamente: ITP 20,9 % y TAU 38,8 %, $p < 0,001$.

El estudio de Wong et al., 2011 (81), de diseño observacional, también detectó un menor número de ingresos en los pacientes que recibieron tratamiento en el programa de ITP: ITP 0,78 ingresos de media; TAU 1,58 ingresos de media, $p < 0,01$.

Finalmente, el estudio de Chan et al., 2015 (84), con un seguimiento a diez años, detectó que una menor proporción de pacientes en el programa de ITP requirieron uno o más ingresos: ITP 71 %, TAU 98,6 %, $p < 0,0001$. Además, si se excluía el primer ingreso por el PEP, los pacientes del grupo de ITP también requirieron menos frecuentemente uno o más ingresos: ITP 45 %, TAU 55 %, $p = 0,042$. El número total de hospitalizaciones también fue menor en los pacientes del tratamiento ITP: ITP 1,83 (1,99) ingresos, TAU 2,90 (2,39) ingresos, OR 1,56 (95 % CI: 1,25-1,94) $p < 0,0001$, y estas fueron más cortas: ITP 152,30 (285,42) días; TAU 212,79 (296,86) días, OR 1,29 (95 % CI: 1,01-1,64), $p = 0,04$ (media, DE). Un análisis mediante *generalized estimating equations* (GEE) mostró que los pacientes del grupo ITP tenían menos hospitalizaciones (IRR 0,56, $p = 0,0001$) y que el número de hospitalizaciones en estos pacientes disminuía con el tiempo (IRR 0,77, $p < 0,0001$). Un subanálisis de los períodos 0-3 años y 4-10 años mostró que los pacientes del grupo ITP tienen un menor número de hospitalizaciones en ambos períodos de seguimiento: 0-3 años ITP 0,94 (1,04) y TAU 1,6 (1,04), OR 1,72 (95 % CI: 1,4-2,12) $p < 0,0001$; 4-10 años ITP 0,92 (1,47) y TAU 1,33 (1,9), OR 1,47 (95 % CI: 1,03-2,08), $p = 0,03$. Sin embargo, la duración de las hospitalizaciones solo fue significativamente menor en los pacientes del programa ITP durante el primer período, de 0 a 3 años de seguimiento: 0-3 años ITP 64,42 (126,8) días y TAU 116,79 (157,8) días, OR 2,12 (95 % CI: 1,77-2,54) $p < 0,0001$; 4-10 años ITP 95,84 (239,03) días y TAU 97,04 (191,8) días, OR 1,21 (0,95 a 1,55), $p = 0,125$ (media, DE). El análisis con GEE reportó que los pacientes del grupo ITP tienen menos hospitalizaciones en

el período de 0 a 3 años y estas disminuyen con el tiempo de seguimiento (IRR 0,32 y 0,29, $p < 0,0001$ ambas), pero no se detectaron diferencias ni en el número ni en la duración de las hospitalizaciones en el período de seguimiento de 4 a 10 años (IRR 1,05 y 1,02, $p = 0,85$ y $p = 0,39$).

III.3 Resultados del impacto económico de los programas de ITP en comparación con la atención habitual

III.3.1 Coste-efectividad de los programas de ITP

Coste-efectividad incremental (CEI) por paciente de los programas de ITP

Programas de ITP europeos

No se ha identificado ningún estudio que analizara el CEI de los programas de ITP y que haya sido desarrollado en el contexto europeo.

Programas de ITP no europeos

Un estudio de diseño ECA, dos estudios observacionales y un estudio de evaluación económica basada en un modelo han aportado resultados del CEI de los programas de ITP.

El estudio de diseño ECA de la McGill University Network, desarrollado en Canadá, en su publicación de Groff et al., 2021 (97), mostró los resultados de un análisis de coste-efectividad del programa de ITP prolongado respecto a un programa de ITP convencional seguido de atención estándar a los trastornos psicóticos. Este estudio solo aportó datos desde el punto de vista del sistema de salud. El CEI por cada mes de remisión total de síntomas psicóticos fue de 1627 CAD, siendo muy inferior el CEI por cada mes de remisión de síntomas positivos (614 CAD) respecto al CEI por cada mes de remisión de síntomas negativos (1247 CAD). El análisis de las curvas de coste-efectividad mostró que si el decisor aceptara pagar 5942 CAD por cada mes de remisión adicional de síntomas psicóticos, el programa de ITP prolongado sería coste-efectivo en un 80 % de los casos. Los resultados de Groff et al., (97) también mostraron la importancia del ajuste de la evaluación económica por la duración de la DUP. Una vez ajustado el análisis en los pacientes cuya DUP fue inferior a doce semanas, el beneficio neto del programa de ITP sería de 8541 CAD aunque el decisor no estuviera dispuesto a pagar nada por cada paciente en remisión sintomática. Sin embargo, en pacientes con una DUP >12 semanas, el análisis no sale coste-efectivo para ningún valor razonable a pagar por

un decisor. Finalmente, hicieron una estimación de la equivalencia del CEI por cada mes de remisión total de síntomas al CEI por cada AVAC, y vieron que equivaldría a 108467 CAD por AVAC, lo que es algo superior al umbral de pago del decisor en Canadá, que se estima en 20000-100000 CAD (105).

El estudio de Mihalopoulos et al., 2009 (78) aportó resultados de una evaluación de coste-efectividad de un programa de ITP. El análisis coste-efectividad de este estudio mostró que en casi el 100 % de los escenarios evaluados, el programa de ITP fue menos costoso y presentó mejores resultados de efectividad clínica (medida como la reducción de síntomas psicóticos según la escala BPRS) que la alternativa, representada por la atención convencional a los trastornos psicóticos. Sin embargo, según detallan los autores, la evidencia de este estudio, que mostró que el programa de ITP presentaba mejores resultados y menores costes que la atención convencional, hizo que no se realizara un análisis de CEI.

El estudio observacional de Wong et al., 2011 (81) presentó resultados de un análisis del CEI de un programa de ITP, observándose que el CEI por paciente y unidad de reducción de ingresos hospitalarios psiquiátricos fue de 49888 HKD. El análisis de las curvas de coste-efectividad mostró que la probabilidad de que el programa de ITP fuera coste-efectivo fue del 94,4 % (rango: 94,4 % a 99,8 %). Un análisis secundario, tomando como desenlace la mejora de un punto en la sintomatología psicótica medida mediante la escala de PANSS mostró que el programa de ITP fue más coste-efectivo tanto para síntomas positivos (ITP 9317 HKD, TAU 14409 HKD), como síntomas negativos (ITP 15064 HKD, TAU 55542 HKD) y psicopatología general (ITP 2864 HKD, TAU 4422 HKD). Los análisis de sensibilidad aumentando un 15 % los costes del programa de ITP y disminuyendo un 15 % los costes del programa TAU mostraron los mismos resultados.

El estudio de Sediqzadah et al., 2022 (99) reportó una tasa de hospitalizaciones de 12,2 ingresos durante la esperanza de vida de los pacientes en el programa de ITP y de 15,4 ingresos en la atención convencional. Los años de empleo estimados fueron 19,1 en los pacientes del programa de ITP y 16,4 en los pacientes de la atención convencional. Desde el punto de vista del sistema de salud, el CEI del programa de ITP fue de 51600 USD por cada AVAC conseguido respecto a la atención convencional. Desde la perspectiva social, el programa de ITP presentó un mayor número de AVAC (17,8 AVAC en el programa de ITP vs. 16,9 AVAC en TAU) y menores costes totales que la atención convencional (ITP: - 39500 USD vs. TAU: - 12490 USD), sobretodo impulsados por el aumento de los beneficios ligados a la productividad (ITP 895500 USD vs. TAU 780080 USD), que compensan el incremento de costes de la atención clínica derivada del programa de ITP (ITP 548040 USD vs. TAU 499480 USD). Con el umbral de pago del decisor en 100000 USD por AVAC, el programa de ITP fue coste-efectivo en entre el 87,8 % y el 90,6 % de los escenarios evaluados. Por otro lado, en Sediqzadah et al., 2022 (99), los resultados de los análisis de sensibilidad, cuando se

aumentó el riesgo de hospitalización, mostraron que el programa de ITP siguió siendo efectivo desde un punto de vista social, aunque menos que en el escenario originalmente planteado. Desde el punto de vista del sistema de salud, el CEI aumentó hasta 60980 USD por AVAC. Otros análisis de sensibilidad permitieron evaluar el efecto de una peor productividad en los pacientes con trastornos psicóticos, con resultados también favorables al programa de ITP. El programa de ITP presentó en este escenario también un mayor número de AVAC (17,8 AVAC en el programa de ITP vs. 16,9 AVAC en TAU) y menores costes totales que la atención convencional (ITP: 95 500 USD vs. TAU: 105 150 USD), sobretodo impulsados por el aumento de los beneficios ligados a la productividad (ITP 760 000 USD vs. TAU 662 430 USD), que compensan el incremento de costes de la atención clínica derivada del programa de ITP (ITP 548 040 USD vs. TAU 499 480 USD). Finalmente, cuando se ajustó la tasa de suicidio del programa de ITP para que fuera igual que la de la atención convencional, el CEI se incrementó hasta 197 000 USD por AVAC, siendo entonces una alternativa no coste-efectiva a la atención convencional.

III.3.2 Otras medidas de evaluación económica

Minimización de costes de los programas de ITP

Programas de ITP europeos

Dos estudios de evaluación económica europeos aportaron resultados sobre el análisis de minimización de costes de un programa de ITP.

El estudio de Serretti et al., 2009 (79) presenta los resultados de un análisis de minimización de costes, en el cual se estima un gasto medio de 8329 EUR anuales por paciente si recibe el programa de ITP y de 8861 EUR por paciente y año en la atención convencional a los trastornos psicóticos. La reducción de costes media se calcula en un 6,01 %, y la reducción de costes mediana, en un 16,07 %, favorables al programa de ITP, sin embargo, se presenta acompañado de una desviación estándar de 47,8, que sugiere la existencia de una gran variabilidad en el análisis. Aun así, el programa de ITP presenta una reducción de costes en el 75 % de las situaciones modelizadas.

El estudio de McCrone et al., 2013 (82) presenta los datos de una evaluación de costes con un horizonte de seis meses y estima un gasto medio de 13 186 GBP por paciente en tratamiento en el programa de ITP y de 18 000 GBP por paciente en tratamiento con atención convencional. La reducción de costes media se estima, pues, en un 26,7 % (4814 GBP), favorable al programa de ITP. Los resultados de los análisis de sensibilidad mostraron que la intervención presentaba una reducción de costes sólida respecto a la atención convencional. Solo dos estimaciones modificaron los resultados presentados. La primera, un incremento de la posibilidad de ingreso hospitalario de 0,58 a 0,86 en el programa de ITP respecto a 0,58 en

la atención convencional, o la reducción de la probabilidad de ingreso de la atención convencional a 0,29 - 0,4, manteniendo la del programa de ITP en 0,58. La segunda, que la duración de ingreso hospitalario en los pacientes del programa de ITP fuera un 97 % superior a la duración del ingreso hospitalario en los pacientes que reciben atención convencional.

Programas de ITP no europeos

Tres estudios observacionales aportaron resultados sobre el análisis de minimización de costes de un programa de ITP no europeo.

El estudio de Mihalopoulos et al., 2009 (78) presentó resultados de un análisis de minimización de costes que mostraban unos costes menores del programa de ITP en comparación con la atención convencional: el programa de ITP costó 48487 AUD menos que TAU (95 % CI impacto presupuestario 18161-85592 AUD, $p < 0,01$). El estudio también aportó las comparativas de coste por paciente (ITP 20377 AUD, TAU 68863 AUD), por paciente/año (ITP 3445 AUD, TAU 9503 AUD), por paciente (ingresos, ITP 6595 AUD, TAU 21 463 AUD) y por paciente/año (ingresos, ITP 1115 AUD, TAU 2962 AUD), todos favorables al programa de ITP. Los costes de la atención comunitaria por paciente (ITP 4807 AUD, TAU 9137 AUD) y por paciente/año (ITP 813 AUD, TAU 1261 AUD) también fueron menores en el programa de ITP. El coste de la medicación por paciente también fue inferior en el programa de ITP (ITP 2522 AUD, TAU 3057 AUD), aunque el coste de la medicación por paciente y año fue muy similar entre ambos grupos (ITP 426 AUD, TAU 422 AUD). Finalmente, se compararon los costes de cada grupo según la evolución clínica de los dos años previos al seguimiento a largo plazo, observándose un menor coste de tratamiento en los pacientes incluidos en el programa de ITP respecto a los incluidos en el programa TAU que tenían una evolución continua del trastorno psicótico (ITP 25720 AUD, TAU 105473 AUD). Los pacientes con una evolución oscilante del trastorno psicótico también presentaron menores costes en el programa de ITP (24110 AUD respecto a TAU 38726 AUD). Finalmente, los pacientes que no mostraron un trastorno psicótico persistente mostraron unos costes de tratamiento muy inferiores, independientemente del programa de tratamiento (ITP 19904 AUD, TAU 17653 AUD).

El estudio de Liffick et al., 2017 (89) aporta los datos de una evaluación de minimización de costes con un horizonte de aproximadamente 24 meses de seguimiento. Tras el análisis del número de usos de cada recurso por grupo de estudio, esta publicación muestra que el tratamiento con el programa de ITP fue menos costoso que el tratamiento TAU ($p = 0,05$). El coste del tratamiento hospitalario también fue menor para los pacientes tratados con el programa ITP ($p < 0,001$). El desglose de costes hospitalarios también fue favorable en cuanto a costes para el programa de ITP: tratamiento de crisis psiquiátricas ITP 3795 USD, TAU 4785 USD ($p < 0,05$); días ingreso hospitalario ITP 206349 USD, TAU 435786 USD ($p < 0,01$) y atenciones

en urgencias ITP 62744 USD, TAU 162316 USD ($p < 0,01$). El coste del tratamiento comunitario fue similar entre ambos grupos de estudio ($p = ns$). El desglose de costes comunitarios fue favorable en cuanto a costes para el programa de ITP en el caso de los gestores de casos (ITP 54824 USD, TAU 215 116 USD, $p < 0,001$) y la psicoterapia comunitaria (ITP 2280 USD, TAU 101 232 USD, $p = 0,01$), mientras que fue favorable a la atención convencional en el caso de los costes de psiquiatría (ITP 205 067 USD, TAU 118 221 USD, $p < 0,001$) y enfermería (ITP 43 956 USD, TAU 22 836 USD, $p = 0,001$). Globalmente, este estudio informó de un ahorro de 6900 USD por paciente tratado en el programa de ITP respecto a haberlo tratado con atención convencional.

El estudio de Wong et al., 2011 (81) presentó resultados de minimización de costes de un programa de ITP, sin encontrar diferencias significativas en el coste global de un programa de ITP respecto a la atención convencional (112830 HKD / paciente; TAU 152740 HKD / paciente, $p = 0,175$). El programa de ITP presentó mayores costes que la atención convencional tanto al considerar el coste del tratamiento farmacológico (ITP 7542 HKD, TAU 231 HKD, $p < 0,01$) como el coste del tratamiento comunitario (ITP 12792 HKD, TAU 10588 HKD, $p < 0,05$). No se observaron diferencias de costes en el coste de los ingresos hospitalarios (ITP 88946 HKD, TAU 130020 HKD).

III.4 Resultados del impacto social y organizativo de los programas de ITP en comparación con la atención habitual

III.4.1 Impacto social

III.4.1.1 Accesibilidad de los programas de ITP

No se han identificado estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe que hayan aportado resultados de accesibilidad de los programas de ITP.

III.4.1.2 Retorno social de los programas de ITP

Contacto social de los pacientes tras el tratamiento

Programas de ITP europeos

En el contexto europeo, solo el estudio de diseño ECA de Rosenbaum et al., 2005 (74) aportó resultados de contacto social de los pacientes tras el tratamiento, sin observar diferencias entre los tres grupos de estudio en el contacto social de los pacientes tras el tratamiento con el programa de ITP (parcial o completo) o el tratamiento convencional. El estudio aportó los

siguientes resultados: ITPp 1,55 (0,85-2,81); ITPc 1,08 (0,50-2,32); TAU 1,00, $p=0,35$, [incremento OR (95 % CI)].

Programas de ITP no europeos

Fuera del contexto europeo, solo un estudio observacional, Chan et al., 2015 (84), aportó resultados de contacto social. Este estudio no observó diferencias en el estado civil de los pacientes tras diez años de iniciar 24 meses de programa ITP o 24 meses de atención convencional a los trastornos psicóticos. Solo un 12,1 % de los pacientes de ITP y un 19,6 % de los pacientes del tratamiento convencional estaba casado o convivía en pareja. Un 84,1 % de los pacientes del grupo ITP y un 76,5 % de los pacientes del grupo TAU estaba soltero y un 3,7 % del grupo ITP y un 3,9 % del grupo TAU se había divorciado, $p=0,329$.

Empleabilidad de los pacientes

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó la empleabilidad de los pacientes como un desenlace conjunto de cambios en el estado laboral o educativo de los pacientes analizados. Se incluyeron datos de dos estudios ECA, el EASY Extended (85) y el OPUS II (91), sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos de estudio: RR 1,11 (95 % CI 0,79 a 1,56) $p=0,56$. La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como baja. El subanálisis de los estudios cuyo programa de ITP duró 60 meses o más tampoco mostró diferencias entre grupos: RR 0,93 (95 % CI 0,66 a 1,31) $p=0,68$, con datos del estudio OPUS II (91).

Programas de ITP europeos

Dos estudios de diseño ECA, realizados en el contexto europeo, aportaron datos de empleabilidad tras el tratamiento.

El estudio de diseño ECA Rosenbaum et al., 2005 (74) no encontró diferencias en la empleabilidad de los pacientes tras 12 meses de iniciar el tratamiento: ITPp 0,42 (0,20-0,88); ITPc 1,84 (0,48-6,95); TAU 1,00, $p=0,21$, [incremento OR (95 % CI)]. Por su parte, Albert et al., 2017 (91), en el estudio OPUS-II, tampoco observó diferencias significativas entre grupos en el número de meses con trabajo (ITP 8,8 [14,1] meses, TAU 9,0 [14,0] meses, EMD -0,11 [95 % CI -2,67 a 2,44], $p=0,93$), ni en el número de pacientes con un trabajo competitivo o que estuvieran estudiando durante el seguimiento (ITP 23,4 % y TAU 25,1 %, OR 0,92 (95 % CI 0,56 a 1,50), $p=0,73$). Tampoco detectaron diferencias en el número de pacientes en trabajo competitivo y/o no competitivo o que estuvieran estudiando durante el seguimiento (ITP 29,9 % y TAU 31,5 %, OR 0,94 [95 % CI 0,59 a 1,48], $p=0,79$).

Programas de ITP no europeos

Fuera del contexto europeo, dos estudios con diseño ECA y dos estudios de tipo observacional aportaron resultados para este desenlace.

El estudio EASY Extended (85) analizó la empleabilidad de los pacientes a los 12 y 36 meses tras iniciar el estudio. A los 12 meses, Chang et al., 2015 (85) no observaron diferencias en la proporción de pacientes que tenía un trabajo a tiempo completo (ITP 56 %, TAU 47 %, $p=ns$). A los 36 meses, Chang et al., 2017a (87) tampoco detectó diferencias en la proporción de pacientes con trabajo (ITP 56,6 %, TAU 46,3 %, $p=ns$) ni en el número de meses con trabajo completo en ambos grupos (ITP 12,9 [10,0] meses y TAU 11,8 [10,1] meses, $p=ns$). Por otro lado, el ECA J-CAP de Nishida et al., 2018 (94) tampoco detectó diferencias en la proporción de pacientes con trabajo o estudiando al final del seguimiento: ITP 51,3 % y TAU 37,9 %, OR 1,72 (95 % CI: 0,65-4,58), $p=0,276$ (análisis no ajustado), OR 1,89 (95 % CI: 0,46-7,74), $p=0,373$ (análisis ajustado).

Respecto a los estudios observacionales, se observaron resultados contradictorios.

El estudio de Mihalopoulos et al., 2009 (78) no observó diferencias en la proporción de pacientes que se encontraban trabajando a final de seguimiento: ITP 31,3 % y TAU 15,2 %, $p=0,15$. Tampoco detectó diferencias en la proporción de pacientes que había tenido algún trabajo durante los dos años previos a finalizar el seguimiento del estudio: ITP 56,3 % y TAU 33,3 %, $p=0,083$.

En contraste, el estudio de Chen et al., 2011 (80), tras 36 meses de seguimiento del programa ITP EASY en Hong Kong, comunicó un mayor porcentaje de pacientes con trabajo a tiempo completo ≥ 6 meses en el grupo de ITP: ITP 64,3 % y TAU 48,4 %, $p<0,001$. La duración de estos empleos también fue superior en el grupo de ITP: ITP 15,2 (12,1) meses, TAU 10,5 (11,3) meses, $p<0,001$.

Finalmente, el estudio de Chan et al., 2015 (84), tras diez años de seguimiento del programa de ITP EASY en Hong Kong, aportó resultados similares al estudio de Chen et al., 2011 (80). Así, los pacientes de ITP trabajaban en mayor proporción tras diez años de programa ITP: ITP 47,8 % y TAU 34,3 %, $p=0,04$. Los pacientes del programa de ITP pasaron más meses con un trabajo a jornada completa: ITP 56,79/48 (43,37) meses; TAU 42,20/33 (43,94) meses, OR -0,28 (-0,43; -0,11 95 % CI) $p=0,001$, pero no se observaron diferencias en la duración de los trabajos a jornada parcial (ITP 16,45/6 [22,52] meses; TAU 12,68/6 [18,37] meses, OR -0,12 [-0,27; 0,03 95 % CI], $p=0,12$). La suma de meses con trabajo a jornada parcial o completa fue mayor en el grupo de ITP: ITP 73,34/78 (39,82) meses; TAU 58,89/60 (44,07) meses, OR -0,28 (-0,43; -0,14), $p<0,0001$ [media/mediana, DE]. El análisis mediante GEE mostró que los pacientes incluidos en el programa de ITP tenían mayores probabilidades de estar trabajando a los diez años de iniciar el tratamiento (OR 3,45; $p<0,0001$). Un subanálisis de los períodos de 0 a 3 años de seguimiento y de 4 a 10 años de seguimiento mostró que una mayor proporción de pacientes ITP tenían un empleo a jornada completa o parcial en el período de seguimiento de 0 a 3 años, pero no en el período de

4 a 10 años. Los datos fueron, para el empleo a jornada completa: 0-3 años ITP 18,08/18 (13,14); TAU 12,95/9 (12,24) meses, OR -0,27 (-0,35; -0,014), $p < 0,0001$ y para 4-10 años ITP 38,71/36 (33,73); TAU 33,25/21 (33,81) meses, OR -0,17 (-0,35; 0,004), $p = 0,06$. Y para el empleo a jornada parcial: 0-3 años ITP 4,78/0 (8,19); TAU 2,52/0 (5,17) meses, OR -0,16 (-0,27; -0,05), $p = 0,0004$ y para 4-10 años ITP 11,67/0 (18,69); TAU 10,16/0 (16,95) meses, OR -0,04 (-0,19; 0,11), $p = 0,61$. La suma de los empleos a jornada completa y parcial sí mostró mayor proporción de pacientes del programa de ITP con empleo en ambas franjas de seguimiento: 0-3 años ITP 22,86/27 (11,65) y TAU 15,48/15 (13,27) meses, OR -0,35 (-0,47; -0,23), $p < 0,0001$; 4-10 años ITP 50,38/57 (31,49) y TAU 43,41/42 (33,31) meses, OR -0,18 (-0,34; -0,03), $p = 0,02$. Finalmente, el análisis mediante GEE reportó que los pacientes del programa de ITP tenían más empleo tanto en el período 0-3 años (IRR 4,04, $p = 0,0003$) como en el período 4-10 años (IRR 2,07, $p = 0,008$), pero su duración fue similar entre grupos (IRR 1,11, $p = 0,22$; IRR 0,96, $p = 0,19$).

Requerimiento de ayudas sociales

Programas de ITP europeos

En el contexto europeo, solo el ECA OPUS-II (91) analizó el requerimiento de ayudas sociales y mostró la ausencia de diferencias significativas en el número de pacientes con una pensión de discapacidad concedida (ITP 28,4 % y TAU 25,6 %, OR 1,18 (95 % CI 0,72 a 1,92), $p = 0,52$).

Programas de ITP no europeos

Fuera del continente europeo, dos estudios observacionales aportaron resultados para este desenlace. Por una parte, Mihalopoulos et al., 2009 (78) no observó diferencias entre grupos ni entre los pacientes que recibían una pensión gubernamental a final del seguimiento (ITP 75 % y TAU 78,1 %, $p = 0,77$) ni en los que habían recibido una pensión de discapacidad los dos últimos años (ITP 56,3 % y TAU 69,7 %, $p = 0,26$). Tampoco hubo diferencias en la proporción de pacientes que vivía en una vivienda social: ITP 3,1 % y TAU 15,2 %, $p = 0,20$. En concordancia, Chan et al., 2015 (84), tras diez años de seguimiento, tampoco comunicó diferencias entre grupos en la proporción de pacientes que recibía apoyo habitacional (ITP 6,5 % y TAU 13,7 %, $p = 0,084$) ni en la proporción de pacientes que vivía independizada del núcleo familiar (ITP 12,1 % y TAU 13,7 %, $p = 0,394$).

III.4.2 Impacto organizativo

III.4.2.1 Continuidad asistencial dentro del programa de ITP

Interrupción o abandono del tratamiento por parte de los pacientes (desvinculación)

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) analizó la desvinculación de los pacientes del programa en forma de dos desenlaces diferenciados: la desvinculación de los servicios de salud mental (*disengagement*) y el abandono del estudio por cualquier motivo (*loss to follow-up*).

Respecto a la desvinculación de los servicios de salud mental, con datos de los estudios EASY Extended (85) y Malla et al., 2017 (90), la RSMA de Puntis et al. (69) mostró una menor desvinculación de los pacientes en los programas de ITP: RR 0,45 (95 % CI 0,27 a 0,75) $p=0,002$. La calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como baja. El análisis de sensibilidad incluyendo solo los datos de los pacientes que completaron los estudios o utilizando un modelo de efectos fijos aportó resultados similares. El subanálisis de los estudios cuyo programa de ITP duró 60 meses o más mostró los mismos resultados: RR 0,40 (95 % CI 0,27 a 0,61) $p<0,0001$, con datos del estudio de Malla et al., 2017 (90).

Respecto al abandono del estudio por cualquier motivo, con datos de los tres estudios incluidos, la RSMA no aportó diferencias significativas entre grupos de tratamiento: RR 0,58 (95 % CI 0,33 a 1,01) $p=0,06$. Se observó un grado elevado de heterogeneidad, que los autores atribuyeron principalmente al estudio OPUS II (91). El subanálisis de los estudios cuyo programa de ITP duró 60 meses o más mostró los mismos resultados: RR 0,59 (95 % CI 0,29 a 1,22) $p=0,15$, con datos del estudio de Malla et al., 2017 (90) y OPUS II (91).

Programas de ITP europeos

Solo un estudio, con diseño ECA, de Albert et al., 2017 (91) mostró datos sobre este desenlace en el contexto europeo. Este estudio observó una menor desvinculación de pacientes en el programa de ITP prolongada: en el programa de ITP el 90,4 % continuaron el tratamiento, respecto al 55,6 % en el grupo TAU ($p<0,001$). Los pacientes del grupo de ITP prolongada también mostraron una mejor relación terapéutica (*working alliance*): ITP 65,6 puntos, TAU 60,1 puntos, EMD 5,56 (95 % CI 2,30 a 8,82), $p=0,001$.

Programas de ITP no europeos

Respecto a los programas de ITP desarrollados fuera del continente europeo, un total de tres estudios ECA y un estudio observacional aportaron datos sobre este desenlace.

El estudio ECA EASY Extended analizó la desvinculación del programa a los doce meses en Chang et al., 2015 (85) y a los 36 meses en Chang et al., 2017a (87). En ambos casos no se observaron diferencias en

la proporción de pacientes que se desvincularon del programa. A los doce meses, cuatro pacientes habían dejado el estudio ($p=0,62$ entre grupos) y a los 36 meses fueron cinco pacientes en el grupo ITP (6,1 %) y seis pacientes en el grupo TAU (7,7 %). A los doce meses sí se observó que el grupo de ITP tenía menos proporción de pacientes que incumplía las citas ambulatorias (ITP 18 % y TAU 33 %, $p=0,029$), pero estos resultados no fueron replicados a los 36 meses de seguimiento (ITP 31,7 % y TAU 41,0 %, $p=ns$).

El estudio ECA de la McGill University Network (90) reportó una menor tasa de desvinculación en el programa de ITP ampliado (porcentaje de pacientes vinculados todo el estudio: ITP 79,1 % y TAU 48,2 %, $p<0,001$). Además, los pacientes en ITP prolongada se mantuvieron más meses en tratamiento hasta la desvinculación (ITP 133,2 [43,4] semanas y TAU 101,7 [53,9] semanas, $p<0,001$). Los pacientes en el programa de ITP prolongada también estuvieron más semanas en contacto con su médico (ITP 131,7 (37,4) semanas y TAU 105,3 (51,5) semanas, $p<0,001$) y con otros proveedores de salud (ITP 134,8 (37,7) semanas y TAU 89,8 (55,2) semanas, $p<0,0001$). Finalmente, los resultados de la vinculación al tratamiento en relación con la satisfacción con el tratamiento asignado de este estudio se describen en la sección III.2.2, desenlace “Satisfacción de pacientes y familiares”.

Por su parte, el estudio J-CAP de Nishida et al., 2018 (94) detectó una menor tasa de abandono del tratamiento en los pacientes aleatorizados al programa de ITP: ITP 2,5 % vs. TAU 21,6 %, OR 0,038 (95 % CI 0,002-0,923), $p=0,045$.

Finalmente, el estudio observacional de Chen et al., 2011 (80), tras 36 meses de seguimiento en el programa de ITP EASY de Hong Kong, reportó una menor frecuencia de pérdidas de seguimiento en los pacientes del grupo de ITP (ITP 161 pérdidas [23,0 %], TAU 211 pérdidas [30,1 %], $p=0,002$) y que los pacientes en el programa de ITP se mantuvieron más meses en seguimiento por el programa (ITP 31,8 [9,3] meses y TAU 28,7 [12,7] meses, $p<0,001$).

III.4.2.2 Coordinación asistencial dentro del programa de ITP

Número de visitas realizadas por diferentes miembros de los equipos de intervención

Programas de ITP europeos

Dos estudios de diseño ECA desarrollados en Noruega y Dinamarca comunicaron resultados de este desenlace.

El estudio de diseño ECA *International Optimal Treatment* (Noruega), en su publicación Sigrúnarson et al., 2013 (83), informó de un número similar de visitas psiquiátricas en los pacientes del programa de ITP y del programa TAU: ITP 114 (110) visitas y TAU 96 (110) visitas, $p=0,592$.

En contraste, el estudio ECA OPUS-II (91) observó un mayor número de visitas ambulatorias en los pacientes del programa de ITP respecto a los

pacientes del programa TAU: ITP 18,4 (12,0) visitas/año y TAU 14,6 (11,0) visitas/año, EMD 3,78 (95 % CI 1,56 a 6,01), $p=0,001$.

Programas de ITP no europeos

Un estudio de diseño ECA y un estudio de diseño observacional aportaron resultados de este desenlace.

El estudio de diseño ECA de la McGill University Network de Malla et al., 2017 (90) reportó un mayor número de visitas clínicas en los pacientes del programa de ITP prolongada: ITP 74,9 (43,6) visitas y TAU 39,9 (69,1) visitas, $p<0,001$. También observaron un mayor número de visitas de otros proveedores de salud en los pacientes del programa de ITP prolongada: ITP 57,3 (37,3) visitas y TAU 28,2 (59,6) visitas, $p<0,001$ (media, DE).

Finalmente, el estudio observacional de Chen et al., 2011 (80), con datos del programa de ITP EASY a 36 meses, comunicó un mayor número de visitas médicas en los pacientes del programa de ITP: ITP 26,2 (13,5) visitas, TAU 17 (12,1) visitas, $p<0,001$ [media, DE], así como una mayor cifra de visitas con el psicólogo: ITP 1,4 (3,8) visitas y TAU 0,7 (2,4) visitas, $p<0,001$.

Número de pacientes en tratamiento farmacológico y/o psicológico

Programas de ITP europeos

Dos estudios de diseño ECA desarrollados en Noruega y Dinamarca aportaron resultados de este desenlace.

El estudio de diseño ECA International Optimal Treatment (Noruega), en su publicación Sigrúnarson et al., 2013 (83), no mostró diferencias en la proporción de pacientes que requirieron medidas de coacción o retención mecánica: ITP 8 casos (29 %) y TAU 6 casos (35 %), $p=0,637$. Tampoco se observaron diferencias entre grupos respecto a los días con medidas de coacción extrahospitalarias (ITP 221 [463] días y TAU 305 [594] días, $p=0,60$) ni el total de días con medidas de coacción en total (ITP 486 [962] días, y TAU 564 [943] días, $p=0,791$).

El estudio ECA OPUS-II (91) analizó la proporción de pacientes en tratamiento con fármacos antipsicóticos el último mes, sin diferencias entre grupos de estudio: ITP 108 (54,9 %) y TAU 122 (59,9 %), OR 0,78 (95 % CI 0,49 a 1,25). Tampoco reportaron diferencias en la proporción de pacientes tratados con fármacos antipsicóticos los últimos dos años: ITP 140 (71,0 %) y TAU 148 (73,0 %), OR 0,88 (95 % CI 0,53 a 1,46), ni en la dosis media de fármacos antipsicóticos prescrita (ITP 423 mg y TAU 398 mg, OR 21,8 [95 % CI -68,3 a 112], $p=ns$).

Programas de ITP no europeos

Un total de tres estudios con diseño ECA y tres estudios observacionales aportaron resultados de este desenlace.

El estudio ECA EASY Extended (85) analizó la proporción de pacientes que no recibían tratamiento con fármacos antipsicóticos a los seis

y doce meses de haber iniciado el estudio, sin diferencias entre grupos. A los seis meses, un 8 % de los pacientes del grupo ITP y un 6 % de los pacientes del grupo TAU no recibía fármacos antipsicóticos, mientras que, a los doce meses, un 10 % de los pacientes del grupo ITP y un 8 % de los pacientes del grupo TAU no tomaba fármacos antipsicóticos. Respecto al tratamiento con fármacos antipsicóticos de segunda generación, tampoco hubo diferencias entre grupos ni a los seis ni a los doce meses. A los seis meses, un 79 % de los pacientes del grupo ITP y un 83 % de los pacientes del grupo TAU recibía tratamiento con un fármaco antipsicótico de 2ª generación, mientras que a los 12 meses eran un 78 % en el grupo de ITP y un 82 % en el grupo de TAU. La dosis de los fármacos fue equivalente entre grupos (expresada como dosis equivalente de clorpromazina): seis meses ITP 302 (238) mg y TAU 323 (300) mg, $p=ns$; doce meses ITP 322 (276) mg y TAU 301 (295) mg.

A los 24 meses, según Chang et al., 2017a (87), un 16 % de los pacientes del grupo ITP y un 6,6 % de los pacientes del grupo TAU no recibía fármacos antipsicóticos, $p=ns$, mientras que a los 36 meses, un 11,1 % de los pacientes del grupo ITP y un 12 % de los pacientes del grupo TAU no tomaba fármacos antipsicóticos, $p=ns$. Respecto al tratamiento con fármacos antipsicóticos de segunda generación, tampoco hubo diferencias entre grupos ni a los 24 ni a los 36 meses. A los 24 meses, un 75,3 % de los pacientes del grupo ITP y un 85,5 % de los pacientes del grupo TAU recibía tratamiento con un fármaco antipsicótico de 2ª generación, mientras que a los 36 meses era un 80,2 % en el grupo de ITP y un 81,3 % en el grupo de TAU. La dosis de los fármacos fue equivalente entre grupos (expresada como dosis equivalente de clorpromazina): 24 meses ITP 333,3 (344,2) mg y TAU 308,2 (290,6) mg, $p=ns$; 36 meses ITP 364,9 (281,0) mg y TAU 296,5 (261,7) mg, $p=ns$.

El estudio ECA de Malla et al., 2017 (90) informó de que durante los 36 meses de estudio, nueve pacientes del grupo de ITP y siete pacientes del grupo TAU recibieron tratamiento con clozapina, sin realizar ningún análisis sobre estos datos.

Por otra parte, el estudio ECA J-CAP, de Nishida et al., 2018 (94), no encontró diferencias en la dosis media de los fármacos antipsicóticos: ITP 479,1 (354,5) mg y TAU 675,1 (629,2) mg, MD-196,0 (95 % CI: -437,28 a 45,28) $p=0,110$ (análisis no ajustado), MD -191,68 (95 % CI: -401,49 a 18,12), $p=0,073$ (análisis ajustado).

Respecto a los estudios observacionales, Liffick et al., 2017 (89) reportó un menor número de días de tratamiento en el grupo de ITP (ITP 302,1 [242,3] días y TAU 440,6 [260,1] días, $p=0,001$), aunque estos resultados guardaron relación con un mal balanceo de las características basales de ambos grupos de pacientes. Por otro lado, Wong et al. (81) observaron una mayor proporción de pacientes tratados con fármacos antipsicóticos en el programa de ITP (ITP 60 %, TAU 9,2 %, $p<0,01$). En cambio, Chan et al. (84), con datos tras diez años de seguimiento, no observó diferencias entre grupos en la duración del tratamiento antipsicótico convencional ($p=0,32$)

ni atípico ($p=0,57$), ni en la dosis diaria de fármacos (ITP 560,99 mg vs. TAU 636,71 mg, $p=0,83$).

III.5 Estudios en marcha sobre la evaluación de los programas de ITP

En el transcurso de la realización del presente informe, partiendo de la búsqueda bibliográfica realizada (ver sección 2.2 **Estrategia de la búsqueda bibliográfica**), se ha identificado un estudio actualmente en fase de reclutamiento que cumpliría con la pregunta de investigación en formato PICO-D planteada. Se trata de un estudio clínico observacional, retrospectivo, y registrado con el código NCT03919760. Este estudio clínico está promovido desde Ontario (Canadá) y recibe el nombre de EPI-SET (*Early Psychosis Intervention - Spreading Evidence-based Treatment*). El estudio está dirigido a pacientes con PEP de edades comprendidas entre los 14 y los 35 años, y la intervención será la implantación del programa de ITP NAVIGATE en centros que ya disponen de programa de ITP. Los comparadores establecidos serán programas de ITP que no han implementado NAVIGATE y el tratamiento convencional del trastorno psicótico, sin ningún programa dirigido a la intervención precoz en psicosis. Se evaluarán la efectividad clínica, así como el impacto social, organizativo y económico de la implantación del programa de ITP NAVIGATE. La fecha de inicio fue el 3 de enero de 2020 y se prevé que finalice el 31 de mayo de 2024, tras haber incluido 400 pacientes. El protocolo del estudio se publicó el año 2020 (107).

Por otro lado, se ha identificado también un ECA, de asignación paralela y registrado con el código NCT04916626. Este ensayo está promovido desde Dinamarca y recibe el nombre de OPUS-YOUNG (*The OPUS YOUNG Trial. Early Intervention Versus Treatment as Usual for Adolescents With First-episode Psychosis*). Está dirigido a pacientes con PEP de edades comprendidas entre los 12 y los 17 años. La intervención es un programa de ITP dirigido a niños y adolescentes (OPUS-YOUNG) y el comparador, el tratamiento convencional del trastorno psicótico. Se evaluará la efectividad clínica, así como el impacto social y organizativo. No está previsto evaluar el impacto económico del programa. La fecha de inicio fue el 6 de mayo de 2021 y se prevé que finalice en septiembre de 2025, con una previsión de reclutamiento de 284 pacientes. Este ensayo no cumple en su totalidad con la pregunta de investigación planteada en el presente informe, ya que este informe no da respuesta a la franja de edad comprendida entre los 12 y los 13 años de edad. Sin embargo, el equipo investigador de este informe juzga de interés mencionar este ensayo considerando: 1) la relevancia del estudio para nuestro contexto (al tratarse de un estudio promovido en un

país de la Unión Europea, con un sistema sanitario similar al nuestro) y 2) la posibilidad de que se realicen subanálisis según la edad de la población incluida.

III.6 Propuesta de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en trastornos psicóticos en España

La definición y caracterización de indicadores óptimos para la evaluación de los programas de ITP es necesaria para valorar la posible implementación de un programa de ITP en el marco de nuestro SNS.

Tras el proceso de identificación y selección, se recopilieron un total de 49 indicadores candidatos para la evaluación de los programas de ITP. A continuación, se presenta la **Tabla 4**, que detalla la distribución de los 49 indicadores seleccionados según su dimensión (efectividad clínica, impacto económico, social u organizativo) y tipo (estructura, proceso o resultado).

Tabla 4. Distribución de los 49 indicadores seleccionados para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España según la dimensión y el tipo de indicador.

Dimensión	Indicadores de estructura	Indicadores de proceso	Indicadores de resultado	Total
Efectividad clínica	0	0	27	27
Impacto económico	0	0	3	3
Impacto social	2	1	2	6
Impacto organizativo	6	3	4	13
Total	8	4	37	49

De los 49 indicadores seleccionados, un 16,3 % fueron de tipo estructural, un 8,2 % de proceso y el 75,5 % restante fueron de resultado. Respecto a las dimensiones, un 55,1 % pertenecieron a la dimensión de efectividad clínica, un 6,1 % a la dimensión de impacto económico, un 12,3 % a la dimensión de impacto social y un 26,5 % a la dimensión de impacto organizativo.

El proceso de selección de indicadores, sin embargo, con un total de 49 indicadores seleccionados, no fue suficiente para reducir de forma significativa el número de indicadores, hasta alcanzar el objetivo planteado, que era presentar una propuesta de 20 indicadores.

En consecuencia, fue necesario diseñar y validar una fórmula de priorización que permitiera priorizar 20 indicadores de los 49 seleccionados. La fórmula de priorización diseñada incluyó los siguientes componentes:

la evidencia publicada del indicador (número de publicaciones y año de publicación, fase de identificación), la utilización del indicador por parte de algún programa de ITP ya establecido en nuestro país, la puntuación recibida por los cinco profesionales de los programas de ITP (fase de selección) y la priorización otorgada por las expertas clínicas del presente informe (fase de priorización). La puntuación máxima posible en la fórmula de priorización se estableció en un total de 4 puntos. Inicialmente se valoró un umbral de priorización de 2,50 puntos, considerando el número total de indicadores a priorizar. Sin embargo, al validar la propuesta de fórmula de priorización, se observó que el umbral de priorización 2,50 puntos solo permitía priorizar un total de 16 indicadores, por lo que se consideró necesario que fuera menor del fijado inicialmente. En este proceso de validación también se observó que tres indicadores obtenían una misma puntuación en la fórmula de priorización, un total de 2,20 puntos, y por lo tanto no podía establecerse una división entre ellos. Por ello, se evaluaron y validaron dos nuevos umbrales de puntuación: 2,25 puntos permitía priorizar un total de 19 indicadores y 2,20 puntos, un total de 22 indicadores. Tras consulta y discusión del equipo autor del presente informe, se consensó fijar el umbral de priorización en una puntuación igual o mayor a 2,20 puntos.

A continuación, se presenta la fórmula finalmente definida y los criterios de puntuación para cada una de las categorías incluidas en la fórmula de priorización utilizada (**Figura 7**). Los detalles de valoración de cada criterio incluido pueden consultarse en el Anexo 3, sección 3.3 del presente informe.

Figura 7. Descripción de la fórmula de priorización y los criterios establecidos para la priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en el SNS español.

Fórmula de priorización = Σ (puntuación criterio 1 x 0,2) + puntuación criterio 2 x 0,3) + (puntuación criterio 3 x 0,2) + (puntuación criterio 4 x 0,3)

Criterio 1 "Puntuación profesionales ITP"	
Puntuación	Criterio 1 de puntuación
1 pts.	Puntuación media indicador entre 7,00 - 7,49 pts.
2 pts.	Puntuación media indicador entre 7,50 - 7,99 pts.
3 pts.	Puntuación media indicador entre 8,00 - 8,49 pts.
4 pts.	Puntuación media indicador entre \geq 8,50 pts.

Criterio 2 "Puntuación revisión literatura"	
Puntuación	Criterio 2 de puntuación
1 pts.	0-4 referencias identificadas
2 pts.	5-8 referencias identificadas
3 pts.	> referencias identificadas.

Figura 7. Descripción de la fórmula de priorización y los criterios establecidos para la priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en el SNS español (continuación).

Factor corrector tiempo de publicación (hasta 1 pts.)	
1 pts.	1 referencia o más publicada entre 2018 y 2022
0,5 pts.	1 referencia o más publicada entre 2012 y 2017
0 pts.	Todas las referencias identificadas fueron publicadas antes de 2012.

Criterio 3 “Puntuación Programas ITP España”	
Puntuación	Criterio 3 de puntuación
0 pts.	No reportado por ningún programa de ITP en España
4 pts.	Sí reportado por algún programa de ITP en España

Criterio 4 “Puntuación priorización expertas clínicas”	
Puntuación	Criterio 4 de puntuación
0 pts.	Las expertas clínicas en ITP no priorizan el indicador
2 pts.	Una experta clínica en ITP prioriza el indicador
4 pts.	Ambas expertas clínicas en ITP priorizan el indicador

Tras la aplicación de la fórmula de priorización, de los 49 indicadores seleccionados, y con la finalidad de reducir el número total de indicadores propuestos, un total de 22 indicadores fueron priorizados y considerados finalmente de interés crítico para la evaluación de la implementación de los programas de ITP en el SNS. Seguidamente, se presenta la **Tabla 5**, que detalla la distribución de los 22 indicadores priorizados según su dimensión y tipo.

Tabla 5. Distribución de los 22 indicadores priorizados para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España según la dimensión y el tipo de indicador.

Dimensión	Indicadores de estructura	Indicadores de proceso	Indicadores de resultado	Total
Efectividad clínica	0	0	13	13
Impacto económico	0	0	1	1
Impacto social	1	0	0	1
Impacto organizativo	3	3	1	7
Total	4	3	15	22

De los 22 indicadores priorizados, el 18,2 % fueron de tipo estructural, el 13,6 % de proceso y el 68,2 % de resultado. Por lo tanto, el proceso de priorización final favoreció la representatividad de los indicadores de estructura y proceso por encima de los indicadores de resultado, en comparación con el proceso de selección. Respecto a las dimensiones, un 59,1 % pertenecieron a la dimensión de efectividad clínica, un 4,5 % a la dimensión de impacto económico, un 4,5 % a la dimensión de impacto social y un 31,9 % a la dimensión de impacto organizativo. En comparación con los indicadores seleccionados, se observó un leve incremento de los indicadores de efectividad clínica y de impacto organizativo y la disminución de la proporción de los indicadores de impacto económico y social, aunque en la propuesta de 22 indicadores las cuatro dimensiones estuvieron igualmente representadas.

A continuación, se presenta el listado de la propuesta de 22 indicadores priorizados, junto a la dimensión a la que pertenecen y ordenados según la puntuación obtenida en la fórmula de priorización (**Tabla 6**). En el Anexo 3, sección 3.3 (**Tabla A2**) puede consultarse una tabla más detallada que lista los 22 indicadores priorizados presentando el título, el código asignado, el tipo de indicador, la dimensión, el desenlace y la puntuación obtenida en la fórmula de priorización.

Tabla 6. La tabla muestra los 22 indicadores priorizados, junto a su dimensión y ordenados según la puntuación obtenida en la fórmula de priorización.

Título	Dimensión	Puntuación priorización
Número (%) de casos PEP incluidos en el programa de ITP con duración promedio de la psicosis sin tratar (DUP) superior a 12 semanas respecto al total de casos PEP incluidos	Efectividad clínica	4,00 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran los síntomas positivos y/o negativos tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa	Efectividad clínica	3,80 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa de ITP con desvinculación completa (tipo I), con desvinculación y reincorporación por hospitalización (tipo II) o con reincorporación como paciente ambulatorio/a (tipo III) respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos	Impacto organizativo	3,80 puntos
Coste-efectividad incremental (CEI) por paciente EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP tras inclusión en el programa de ITP ($CEI = C_A - C_B / E_A - E_B$)	Impacto económico	3,80 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran la funcionalidad social tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	Efectividad clínica	3,70 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran la funcionalidad educacional u ocupacional tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	Efectividad clínica	3,60 puntos

Tabla 6. La tabla muestra los 22 indicadores priorizados, junto a su dimensión y ordenados según la puntuación obtenida en la fórmula de priorización (continuación).

Título	Dimensión	Puntuación priorización
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con percepción de recuperación personal y mejora de la calidad de vida tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	Efectividad clínica	3,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP con uno o más ingresos hospitalarios (programados o urgentes) tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	Efectividad clínica	3,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP con una o más conductas suicidas a los 12, 24 y 36 meses tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	Efectividad clínica	3,30 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP atendidos <15 días tras la derivación al programa de ITP respecto al total de casos EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP atendidos	Impacto organizativo	3,05 puntos
Número (%) de unidades de ITP que realizan y gestionan ≥ 1 reunión de coordinación con centros de Salud Mental, Atención Primaria y Atención Hospitalaria respecto al total de unidades de ITP	Impacto organizativo	2,85 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP con evaluación integral a los 3 meses de inclusión en el programa de ITP respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos	Impacto organizativo	2,65 puntos
Número de casos con EMAR, PEP o en fase de recuperación de PEP detectados por el programa de ITP en la población general por cada 100.000 habitantes	Efectividad clínica	2,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran su estado de funcionamiento global (escala GAF o equivalente) tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa	Efectividad clínica	2,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP, activos en el programa de ITP, con abuso de sustancias psicoactivas (alcohol, cannabis...) mantenido o activo tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa que presentaron abuso de sustancias psicoactivas	Efectividad clínica	2,50 puntos
Número (%) de casos en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa de ITP con un plan de crisis y de prevención de recaídas elaborado conjuntamente con pacientes y entorno tras inicio del programa y respecto al total de casos en fase de recuperación tras PEP incluidos	Impacto organizativo	2,50 puntos
Número (%) de CCAA / provincias con ≥ 1 iniciativa de divulgación informativa de vías de acceso y funcionamiento del programa ITP dirigidas a profesionales y población general respecto al total de CCAA / provincias españolas	Impacto social	2,45 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con una encuesta de satisfacción positiva tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa	Efectividad clínica	2,40 puntos

Tabla 6. La tabla muestra los 22 indicadores priorizados, junto a su dimensión y ordenados según la puntuación obtenida en la fórmula de priorización (continuación).

Título	Dimensión	Puntuación priorización
Número (%) de programas de ITP con una guía específica de ITP (acceso / derivación / intervención) respecto al total de programas de ITP	Impacto organizativo	2,25 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP cumplidores o implicados con el tratamiento (farmacológico y/o no farmacológico) prescrito dentro del programa ITP durante el tiempo de duración del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP con indicación de tratamiento activos en el programa	Efectividad clínica	2,20 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran el funcionamiento cognitivo (escala estandarizada y validada) tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa	Efectividad clínica	2,20 puntos
Número (%) de unidades o programas de ITP con ≥ 1 iniciativa de formación y evaluación continuada del equipo de salud mental sobre atención al trastorno psicótico respecto al total de unidades o programas de ITP	Impacto organizativo	2,20 puntos

Entre los cinco primeros indicadores priorizados, la primera posición ha correspondido a un indicador de la proporción de pacientes con una DUP mayor de doce semanas, seguido de la proporción de pacientes con estabilización y mejora de los síntomas positivos, la proporción de pacientes que se desvinculan del programa, el CEI de los programas de ITP y la estabilización o mejora de la funcionalidad social. Los cinco primeros indicadores priorizados pertenecen a las dimensiones de efectividad clínica, impacto económico e impacto organizativo.

Tras ellos se priorizó un indicador de estabilización o mejora de la funcionalidad educativa, un indicador sobre la percepción de la recuperación personal y la calidad de vida, un indicador de los ingresos hospitalarios tras la entrada en el programa y un indicador sobre las conductas autolíticas. En la décima posición, se ha priorizado un indicador sobre la proporción de casos atendidos antes de 15 días tras la derivación al programa de ITP. En estas posiciones predominaron los indicadores de efectividad clínica.

Entre la undécima y la decimoquinta posición, encontramos indicadores priorizados dirigidos a la evaluación de las reuniones de coordinación realizadas por el programa de ITP, la proporción de pacientes con evaluación integral correcta antes de los tres meses y la proporción de casos nuevos detectados en la población general, seguidos de un indicador de estabilización o mejora de la funcionalidad global y un indicador de monitorización del abuso de sustancias psicoactivas. La distribución por dimensiones fue de tres indicadores de efectividad clínica y dos de impacto organizativo.

En las posiciones decimosexta a vigésima, se han priorizado indicadores sobre la generación de planes de crisis y recaídas, iniciativas de divulgación y la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, seguido de la existencia de guías específicas para el acceso al programa de ITP y el cumplimiento del tratamiento prescrito. Finalmente, los dos últimos indicadores priorizados versan sobre la funcionalidad cognitiva y la formación y evaluación del programa de ITP. En estas posiciones se han priorizado indicadores que pertenecen a las dimensiones de efectividad clínica, impacto social e impacto organizativo.

De los indicadores priorizados, se ha observado un posible solapamiento entre el indicador 14 (funcionalidad global) y el conjunto de los indicadores 5 (funcionalidad social), 6 (funcionalidad educativa y laboral), 7 (calidad de vida) y 21 (funcionamiento cognitivo).

IV. Discusión

IV.1 Cuestiones metodológicas

Este informe de ETS tiene como objetivo examinar la evidencia existente sobre la efectividad clínica, el impacto económico, social y organizativo de los programas de ITP en comparación con la atención convencional a los trastornos psicóticos en adolescentes y adultos jóvenes (entre 14 y 35 años).

Las principales fortalezas de este informe radican en la revisión sistemática de la literatura para evaluar la evidencia existente sobre los programas de ITP, considerando tanto programas europeos como internacionales y en comparación con la atención convencional a los trastornos psicóticos. Otro elemento que aporta solidez al informe ha sido su realización conforme a los principios metodológicos, garantizando su transparencia y replicabilidad, y su futura actualización si fuera requerida. Este informe también presenta de manera detallada la metodología empleada para dar respuesta a los cuatro objetivos específicos planteados, la cual puede ser evaluada críticamente. Finalmente, la evaluación de la evidencia disponible, incluyendo la identificación del estudio, su selección, la evaluación de la calidad y el riesgo de sesgo y la extracción de los datos se ha realizado conforme a las recomendaciones PRISMA. Como principales limitaciones metodológicas se identifican la limitación temporal de la revisión sistemática, la restricción aplicada según el idioma de publicación y la heterogeneidad en la intervención y el comparador según el tipo de programa de ITP y de atención convencional de cada estudio evaluado.

Este informe ha contado con la participación de expertos clínicos de cinco programas de ITP de España para la priorización de los indicadores de evaluación de los programas de ITP. Sin embargo, no ha sido posible contar con una amplia representación de los miembros de los programas de ITP (enfermería, trabajo social, educadores sociales...) ni de pacientes con trastornos psicóticos, cuya participación hubiera podido propiciar resultados diferentes a los obtenidos. No obstante, la generación de una fórmula de priorización que ha incorporado la evidencia de la literatura científica, la realidad de los indicadores utilizados por los programas de ITP de nuestro país, junto con la participación de expertos clínicos en ITP y la validación de dos asesoras clínicas miembros de un programa de ITP permite minimizar la limitación mencionada.

Finalmente, en este informe ha participado un equipo de técnicos de evaluación que ha revisado, extraído los datos y analizado la información.

Además, el informe final ha sido sometido a un proceso de revisión interno y externo. Como ciertos procedimientos no se han podido realizar por pares de forma independiente, y a fin de evitar algún sesgo en la selección y análisis de la información, se ha contado siempre con la posibilidad de debatir dudas y llegar a consensos entre los técnicos del equipo autor del informe.

IV.1.1 Potenciales pérdidas de información debidas al criterio de selección de los estudios

Una de las principales pérdidas de información del presente informe radica en el rango de edad de la población establecido. Se han considerado todos los estudios que incluyeran pacientes con trastornos psicóticos de entre 14 y 35 años de edad. La elección de esta franja de edad guarda relación con la evidencia científica que sitúa el debut de los trastornos psicóticos antes de los 35 años en una de cada dos mujeres y en siete de cada diez hombres (1). Sin embargo, diversos estudios de programas de ITP realizados en el continente europeo y en EE. UU. han incluido una población con un rango de edad superior al establecido por el presente informe. Por su proximidad geográfica y las similitudes existentes con nuestro SNS, es de interés valorar los resultados obtenidos por programas de ITP como el programa OPUS (desarrollado en Dinamarca, edades pacientes 18-45 años), el programa PARACHUTE (desplegado en Suecia, edades pacientes 18-45 años) y el programa LEO (desarrollado en el Reino Unido, edades pacientes 16-40 años), cuyos principales resultados se presentan en el anexo 10. Sin embargo, al valorar los resultados de estos programas debe considerarse que diversos estudios han analizado el posible papel de la edad de debut del PEP en el pronóstico del trastorno psicótico, sugiriendo que un inicio más precoz del PEP se asocia a mayor sintomatología psicótica (108, 109) y a una peor evolución del trastorno psicótico (110). Un estudio reciente de Molina-García et al., 2021 en el marco del proyecto multicéntrico español PEPs (111) confirmó estos resultados en una cohorte de pacientes españoles con PEP. Además, los autores caracterizaron un subgrupo de pacientes con peor evolución clínica, los cuales yuxtaponen una menor edad de debut (<18 años) a una baja función cognitiva premórbida (cociente intelectual <85), en comparación con pacientes con edad de debut <18 años pero función cognitiva normal y pacientes con mayor edad de debut (>18 años), tanto con función cognitiva limitada como habitual. Globalmente, pues, es probable que los programas de ITP analizados en este informe, cuyo rango de edad oscila entre 14 y 35 años, hayan captado una mayor proporción de casos con inicio precoz del trastorno —con peor pronóstico—, condicionando peores resultados de efectividad clínica en comparación con otros estudios como los realizados en el marco de los programas OPUS, PARACHUTE o LEO.

Por otro lado, es relevante destacar que este informe solo ha

considerado como intervención que los pacientes recibieran la atención de un programa de ITP en forma de un programa completo de intervención precoz a los pacientes con trastorno psicótico. Ha quedado fuera de esta evaluación, por lo tanto, el análisis de intervenciones singulares dirigidas a pacientes con trastorno psicótico incipiente. Una RS de Marshall, M.; et al., del año 2011 (112) proporciona una revisión exhaustiva de numerosas intervenciones dirigidas a pacientes con EMAR o PEP, concluyendo que existe cierta evidencia de la efectividad de algunas intervenciones como las terapias dirigidas a la inserción laboral y las terapias familiares, pero que son necesarios estudios más amplios para confirmar los resultados preliminares reportados. Otra RS de Mendelson & Eaton del año 2018 (113) que evaluó intervenciones para PEP, además de intervenciones dirigidas a otros trastornos mentales, aporta conclusiones similares.

VI.1.2 Limitaciones del método de síntesis empleado

La heterogeneidad en los resultados extraídos no ha permitido realizar una integración de los mismos, ni efectuar su análisis en forma de metaanálisis. Como consecuencia, no se ha podido extrapolar el efecto de los programas de ITP tras considerar el peso de cada uno de los estudios incluidos en la síntesis de la evidencia y se ha optado por presentar los resultados de este informe en forma de síntesis narrativa, junto con sus correspondientes tablas de evidencia.

VI.1.3 Calidad y riesgo de sesgo de la evidencia científica disponible

El análisis de la calidad de la evidencia obtenida para el presente informe ha concluido que la RSMA incluida de Puntis et al., 2020 (69) es de confianza alta. De los tres estudios de evaluación económica, dos han presentado una calidad alta (82, 99) y uno, calidad media (79). Respecto a la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios de diseño ECA y observacional, todos los estudios de diseño ECA han presentado alto riesgo de sesgo en las evaluaciones realizadas. Considerando los estudios observacionales, tres han mostrado un riesgo de sesgo moderado y cinco, un riesgo de sesgo grave.

Se ha identificado una limitación seria y común en toda la evidencia científica disponible respecto a la evaluación del riesgo de sesgo, y ha sido la imposibilidad de que la intervención en forma de programa de ITP (ni el comparador en forma de atención convencional) puedan realizarse con enmascaramiento para el paciente y el equipo tratante. El equipo autor considera que es una limitación inherente a la intervención y comparador evaluados, que debe tenerse en cuenta al evaluar los resultados del análisis del riesgo de sesgo realizados. Sin embargo, la ausencia de enmascaramiento,

aun imposible de evitar, no evita la posibilidad de que se hayan introducido sesgos en las evaluaciones de algunos desenlaces considerados para el presente estudio como, por ejemplo, la evaluación de la sintomatología psicótica. Este riesgo de sesgo no afecta, no obstante, a los desenlaces puramente objetivables, como los suicidios consumados o el número de visitas realizadas por parte de los programas de intervención, motivo por el cual tres estudios observacionales no presentan un riesgo de sesgo grave sino moderado. Es cierto que algunos estudios incluidos en este informe han intentado compensar esta deficiencia mediante el uso de evaluadores externos, los cuales desconocían la intervención recibida, para la evaluación de los diferentes desenlaces de cada estudio. Aun así, el enmascaramiento de los evaluadores externos se perdió parcialmente en algunos de ellos, normalmente debido a la revelación accidental por parte del paciente del centro de tratamiento o el nombre de algún profesional del equipo tratante, y no puede descartarse en los otros estudios incluidos en el presente informe. Otros dominios en los cuales se ha observado riesgo de sesgo en los estudios ECA identificados han sido en el dominio del seguimiento de los pacientes y el análisis de los datos perdidos durante el seguimiento (sesgo de desgaste), el dominio de los resultados descritos (sesgo de descripción selectiva de los resultados) y el dominio de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección). En los estudios observacionales, el otro dominio con riesgo de sesgo grave identificado ha sido el dominio del sesgo de selección.

En conclusión, la evidencia presentada por este informe de ETS es de calidad media-alta, aunque se han descrito dominios con riesgo de sesgo moderado o grave en todos los estudios ECA y observacionales identificados. El tipo de intervención evaluada impide el enmascaramiento de pacientes y personal clínico, impactando en el riesgo de sesgo de los estudios evaluados en el presente informe.

VI.1.4 Limitaciones del análisis de la efectividad clínica de los programas de ITP

La principal limitación identificada en el análisis de la efectividad clínica ha sido la heterogeneidad existente en la literatura científica respecto a las escalas de evaluación de la sintomatología psicótica y depresiva, junto con la funcionalidad de los pacientes con TPI. En el presente informe se han identificado hasta cinco escalas distintas para la evaluación de la sintomatología psicótica (PANSS, BPRS, SAPS, SANS y CGI-S), una para la sintomatología depresiva (CDS), seis escalas para la evaluación de la funcionalidad de los pacientes (GAF, SOFAS, RFS, BACS, SCS y PSP) y dos para la evaluación de la calidad de vida (WHOQOL/WHOQOL-BREF y QLS), cuyos detalles pueden consultarse en el Anexo 1. Aunque todas ellas gozan de validación clínica, el elevado número de escalas, junto con

el uso diferenciado que se hace de ellas en los distintos estudios evaluados (p. ej., la evaluación solo de algunos dominios de la escala, pero no de los otros, en determinados estudios) constituye una limitación relevante para la comparación transversal de los resultados presentados por las distintas publicaciones evaluadas.

IV.1.5 Limitaciones del análisis del impacto económico, social y organizativo de los programas de ITP

Este informe de ETS ha permitido identificar estudios de evaluación económica basados en modelos, como árboles de decisión (82), y estudios de evaluación económica basados en ensayos clínicos (97) o estudios observacionales (79). Los modelos de evaluación económica son representaciones simplificadas de la realidad, que permiten proporcionar respuestas económicas cuando no es posible realizar un ECA o estudio observacional, combinando datos reales y suposiciones. Por ello, los resultados obtenidos por los estudios de modelos pueden no ser totalmente comparables a los datos proporcionados por una evaluación económica basada en estudios de diseño ECA u observacional, y la comparativa entre ambos resultados debe realizarse con precaución.

La principal limitación identificada respecto al análisis de los aspectos organizativos y sociales ha sido la ausencia de publicaciones dirigidas en exclusividad a la evaluación de estas dimensiones y que cumplieran con los criterios de inclusión definidos para el presente informe.

VI.2 Efectividad clínica de los programas de ITP

Este informe de ETS ha permitido identificar resultados de efectividad clínica correspondientes a un total de dos desenlaces de interés, los cuales han sido posteriormente desglosados en un total de doce subdesenlaces. Es relevante mencionar que para todos los subdesenlaces se ha podido obtener resultados en condiciones ideales (RSMA de estudios con diseño ECA y/o estudios con diseño ECA) y en condiciones de práctica clínica habitual (estudios observacionales), excepto para el cumplimiento del tratamiento y la satisfacción de pacientes o familiares, para los cuales no se ha localizado evidencia en condiciones de práctica clínica habitual. Sin embargo, no siempre ha sido posible disponer de evidencia suficiente generada por un programa de ITP de ámbito europeo, lo que limita la generalización de los resultados presentados al SNS español. Se ha descrito un subdesenlace para

el cual no se han identificado estudios en el ámbito europeo, y que ha sido el de mortalidad por todas las causas; y tres subdesenlaces para los cuales solo un estudio de ámbito europeo ha presentado resultados (DUP, síntomas depresivos y satisfacción de pacientes y familiares).

Globalmente, considerando la evidencia en condiciones ideales y en condiciones de práctica clínica habitual, los pacientes incluidos en programas de ITP han mostrado mayor efectividad clínica que la atención convencional en la reducción de la sintomatología psicótica y la remisión sintomática, la reducción de las tentativas autolíticas, los suicidios consumados y los ingresos hospitalarios; el incremento del cumplimiento del tratamiento prescrito y la satisfacción de pacientes y familiares con el tratamiento recibido y la recuperación de los pacientes tratados. Por otro lado, los programas de ITP y la atención convencional han mostrado similar efectividad clínica considerando el cribado de casos, la funcionalidad global de los pacientes y su calidad de vida, la prevención de recaídas y la reducción de síntomas depresivos.

La evaluación de la eficacia de los programas de ITP ha mostrado que, en **condiciones ideales**, los programas de ITP son más eficaces que la atención convencional en la reducción de la sintomatología psicótica y en alcanzar la remisión sintomática, y en el incremento del cumplimiento del tratamiento prescrito y la satisfacción de pacientes y familiares con el tratamiento recibido. En cambio, no han mostrado mayor eficacia que la atención convencional en el cribado de casos, ni en la mejora de la funcionalidad global, la calidad de vida y la recuperación de los pacientes, ni en la prevención de recaídas, ni en la reducción de las tentativas autolíticas, ni en los suicidios consumados, ni en los ingresos hospitalarios. La evidencia obtenida respecto a los síntomas depresivos ha sido muy limitada.

En cambio, en condiciones de **práctica clínica habitual**, los programas de ITP han mostrado mayor efectividad clínica que la atención convencional en la reducción de la sintomatología psicótica, la recuperación de los pacientes, la reducción de las tentativas autolíticas, los suicidios consumados y los ingresos hospitalarios. En cambio, no se ha reportado mayor efectividad clínica en el cribado de casos, la mejora de la funcionalidad global y la calidad de vida, ni en la reducción de los síntomas depresivos. La evidencia obtenida respecto a la remisión sintomática y la reducción de recaídas ha sido muy limitada; y no se ha obtenido datos de cumplimiento y satisfacción con el tratamiento recibido.

Por otro lado, se ha podido obtener evidencia proveniente de programas de ITP desarrollados en cuatro países europeos (Dinamarca, Italia, Noruega y Reino Unido) y en cinco países de fuera del continente europeo (Australia, Canadá, EE. UU., Hong Kong y Japón). En el contexto europeo, los cuatro países considerados presentan sistemas de salud similares entre sí, cuya calidad es óptima. Fuera del entorno europeo, sin embargo, se han recogido datos de países cuyos sistemas sanitarios difieren significativamente entre

sí y del SNS español. Por ejemplo, la atención convencional a los trastornos psicóticos en Hong Kong ofrece un apoyo comunitario muy limitado y dedicado exclusivamente a dar respuesta a las crisis y exacerbaciones de la sintomatología psicótica, con tiempos de consulta muy reducidos (80), lo que reduce la calidad de la atención sanitaria recibida por los pacientes. Esto podría explicar, al menos parcialmente, algunos de los resultados favorables del programa de ITP EASY desarrollado en este país. Por ello, los resultados presentados por estudios desarrollados fuera del continente europeo deben ser interpretados con cautela. Conjuntamente, en el entorno europeo, los programas de ITP se han mostrado más eficaces —en condiciones ideales— que la atención convencional en la reducción de la sintomatología psicótica. La evidencia en condiciones de práctica clínica habitual (un solo estudio observacional) y respecto a la reducción de la DUP, los síntomas depresivos, las recaídas, así como en relación con una mayor recuperación, remisión clínica y satisfacción de pacientes y familiares, ha sido muy limitada.

La duración de tiempo que pasa entre el PEP, que representa el inicio de la sintomatología psicótica franca y el inicio del tratamiento, denominado DUP, ha sido clásicamente estudiado por su posible impacto en el pronóstico posterior de los trastornos psicóticos. Así, diversos estudios han demostrado una asociación entre una mayor duración de la DUP y un peor pronóstico de los trastornos psicóticos (17, 18). Por ello, uno de los objetivos fundamentales de los programas de ITP es reducir el tiempo transcurrido entre el PEP y el inicio del tratamiento, como ya recoge el documento de consenso de la OMS y la IEPA para la intervención precoz en trastornos psicóticos, publicado el año 2005 (47). Este documento de consenso propone que la DUP no supere las 12 semanas de duración. Sin embargo, este informe de ETS no ha podido identificar evidencia que los programas de ITP reduzcan de manera significativa la DUP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos incipientes. Solo un estudio, de diseño observacional y desarrollado en Hong Kong, mostró diferencias en la DUP entre grupos y mostró valores superiores de DUP en los pacientes que accedían al programa de ITP (92). Los demás estudios presentaron valores similares de DUP en ambos grupos de pacientes, lo que identifica una línea de mejora fundamental para los programas de ITP. Y es que, globalmente, los programas de ITP analizados para el presente informe presentaron, además, valores superiores de DUP a los recomendados en el documento de consenso de la OMS y la IEPA, siendo especialmente llamativos los del estudio de Malla et al. (90), con una DUP mediana de entre 52 y 69 semanas de duración, y los de Nishida et al. (94), donde los pacientes presentaron valores de DUP de entre 60 y 75 semanas de media. Cabe mencionar que en este último estudio no se dispone de la mediana de la duración de la DUP, lo que dificulta su comparación con los valores presentados por otros estudios similares. Sin embargo, es importante considerar que el objetivo de una menor DUP no puede ser alcanzado exclusivamente por el programa de ITP. El programa puede trabajar en la

mejora del acceso (menor espera para visita) a la intervención, sin embargo, la detección de sintomatología psicótica atenuada (fase prodrómica, EMAR) también corresponde a otros agentes comunitarios (atención primaria, profesionales del sector educativo, agentes sociales, etc.) cuyo papel es fundamental para alcanzar este objetivo. Por ello, las campañas de sensibilización y alfabetización en psicosis dirigidas a la población general y a miembros de estos sectores comunitarios son clave, como reportaron desde Noruega Joa et al. (114), y también deberían ser evaluadas. Por otro lado, se ha sugerido que los trastornos psicóticos con inicios más insidiosos pueden asociarse a una mayor DUP (115), especialmente en áreas rurales (116), y que la relación entre síntomas negativos y un inicio más insidioso puede comportar un peor pronóstico (117), el cual podría ser debido no tanto a una mayor DUP, sino a la sintomatología negativa que presentan. Sin embargo, son necesarios estudios más específicos para dilucidar la evidencia existente detrás de estas posibles asociaciones.

Uno de los principales objetivos de los programas de ITP es ofrecer un tratamiento integral, adaptado a las características inherentes de los TPI, y facilitar la recuperación del PEP, trabajando en la prevención de las recaídas en los años posteriores al diagnóstico. Para ello, el control y la reducción de la sintomatología psicótica es crucial, debido a que la intensidad y duración de los síntomas psicóticos se asocia a una peor evolución del trastorno psicótico (118). Los resultados de este informe sugieren que los programas de ITP favorecen la reducción de los síntomas psicóticos, especialmente los síntomas negativos. Sin embargo, los resultados en el contexto europeo apuntan a que la ausencia de un abuso de sustancias psicoactivas puede ser decisivo. El estudio ECA de Rosenbaum et al. (74) solo observó mejora en la sintomatología negativa tras el tratamiento con el programa de ITP en los pacientes que no presentaban abuso de sustancias, y en línea con estos resultados, el estudio ECA de Grawe et al. (75), que tenía el abuso de sustancias psicoactivas como criterio de exclusión, también detectó una mejoría en la sintomatología negativa tras el tratamiento de ITP. Sin embargo, la extensión de la duración del tratamiento en el programa de ITP solo pareció tener impacto en la mejora de la sintomatología general, tal y como reporta la RSMA de Puntis et al., 2020 (69) con datos del ECA EASY Extended (85). Precisamente, este estudio reportó reducción de la sintomatología global y negativa a los doce meses, sin embargo, esta mejoría no fue detectable en el seguimiento a los 24 y 36 meses de iniciarse el estudio, una vez finalizado el tratamiento ITP o convencional. Es relevante destacar que la RSMA de Puntis et al. (69) no pudo analizar los resultados tanto para los síntomas psicóticos positivos como negativos, ya que se observó una distribución muy sesgada de los datos, lo que impidió su correcta interpretación. Uno de los motivos que puede explicarlo es el uso de un gran número de escalas para la evaluación de los síntomas psicóticos. La ausencia de una única escala estandarizada para evaluar la sintomatología psicótica

imposibilita la comparación transversal de los datos de distintos estudios y, por ello, la extracción de conclusiones firmes sobre este desenlace. Los otros dos estudios ECA de extensión del programa de ITP, de Malla et al. (90) y de Albert et al. (91) tampoco mostraron un impacto positivo de una mayor duración del programa de ITP en la mejora de la sintomatología psicótica, si bien el subanálisis del ECA de Malla et al. (90) en Lutgens et al. (95) describió una mejora de la sintomatología psicótica en todos los pacientes receptores de ITP durante los dos primeros años de tratamiento. Fuera del contexto europeo y en condiciones de práctica clínica habitual, Mihalopoulos et al. (78) y Chen et al. (80) reportaron reducción de síntomas positivos tras tratamiento ITP, y Chen et al. (80) y Wong et al. (81) observaron una reducción de síntomas negativos en los pacientes receptores de ITP. El análisis a largo plazo de los resultados del programa ITP EASY (10 años) no mostró diferencias en la sintomatología psicótica, sugiriendo, en línea con los resultados de Chang et al., 2017a (87), que el impacto favorable de los programas de ITP puede atenuarse tras finalizar el tratamiento.

El análisis de la funcionalidad global en los pacientes tratados con un programa de ITP o atención convencional no mostró claras diferencias entre grupos. La RSMA de Puntis et al. (69) no pudo identificar diferencias en la funcionalidad en pacientes receptores de un programa de ITP prolongado respecto a un programa de ITP convencional, describiendo la calidad de la evidencia para este desenlace como muy baja. El estudio ECA EASY Extended (85) sí mostró una mejora de la funcionalidad global en ITP a los doce meses de iniciar el estudio, sin embargo, esta mejora no fue apreciable a los 24 ni 36 meses de seguimiento, una vez los pacientes habían finalizado el tratamiento. En el contexto europeo, solo un subanálisis del ECA Rosenbaum et al. (74) reportó una mejora en la funcionalidad en los pacientes receptores de los programas de ITP parcial y completo respecto a los receptores de atención convencional, una vez excluidos los pacientes con abuso de sustancias psicoactivas. En condiciones de práctica clínica habitual y con datos de tan solo dos estudios, no se observa ningún impacto favorable de los programas de ITP en la funcionalidad global de los pacientes con trastorno psicótico. Por otro lado, la evaluación de la calidad de vida tampoco mostró ninguna diferencia significativa entre los pacientes receptores de un programa de ITP y los pacientes receptores de atención convencional. Solo el estudio EASY Extended (85), en un subanálisis dirigido a la evaluación de la calidad de vida, reportó que el programa de ITP prolongado se asoció a una mejor evolución de la calidad de vida. Conjuntamente, pues, los programas de ITP no se han mostrado consistentemente superiores a la atención convencional ni en la mejora del funcionamiento global de los pacientes ni de su calidad de vida.

En lo que concierne a la evaluación de los síntomas depresivos, el análisis de los datos proporcionado por la RSMA de Puntis et al. (69), con datos de un único ECA, el EASY Extended (85), mostró una distribución

sesgada de los datos, que impidió extraer conclusiones significativas. En efecto, el mencionado estudio reportó una mejoría de los síntomas depresivos en pacientes receptores del programa de ITP prolongado respecto a los pacientes que eran transferidos a la atención convencional a los 12 y 24 meses, sin embargo, este efecto beneficioso del programa de ITP no fue detectable a los 36 meses de seguimiento, tras la finalización del tratamiento. De la evidencia de la práctica clínica habitual se obtienen resultados contradictorios. El estudio de Fowler et al. (77) no detectó diferencias entre grupos, mientras que datos del programa de ITP EASY tras diez años de seguimiento (84) apuntaron a una disminución de síntomas depresivos tras el tratamiento en el programa de ITP. Sin embargo, el ajuste estadístico de este análisis redujo el impacto de los resultados reportados. Globalmente, pues, la evidencia recogida por el presente informe recoge un beneficio entre limitado e inexistente de los programas de ITP en la reducción de la sintomatología depresiva, a pesar de tratarse de una comorbilidad relevante en el trastorno psicótico y conllevar un incremento en el riesgo de suicidio (7, 36).

Respecto a la prevención de recaídas, no se han observado diferencias significativas entre el programa de ITP y la atención convencional, exceptuando dos estudios, uno realizado en Noruega (75), que solo pudo objetivar la reducción de recaídas menores en ITP y uno en Hong Kong, que observó una reducción de recaídas al primer año, no confirmada a los tres años de seguimiento (80). Aunque se trata de un desenlace de interés para el programa de ITP, la ausencia de estudios realizados en el contexto europeo, a excepción de Grawe et al., 2006 (75), que evalúen este desenlace hace que la certeza de la evidencia obtenida sea muy baja. Los resultados de la RSMA de Puntis et al. (69) tampoco mostraron diferencias significativas en la proporción de recaídas entre los pacientes receptores de un programa de ITP prolongado y los pacientes receptores de un programa de ITP convencional seguido de tratamiento estándar (85). Además, la calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como muy baja.

En cuanto a la recuperación de los pacientes, los resultados de este informe muestran la dificultad de analizar este subdesenlace debido a los distintos criterios de recuperación utilizados por los estudios evaluados y a la falta de consenso en la definición de recuperación. La RSMA de Puntis et al. (69) muestra la ausencia de diferencias significativas en recuperación entre grupos de estudio, considerando datos de los tres ECA incluidos (85, 90, 91). Un estudio ECA del entorno europeo, Grawe et al., 2006 (75) reportó que los pacientes del programa ITP mostraron una recuperación total en mayor proporción que los pacientes TAU, cuando esta era definida como un desenlace combinado que reportaba la ausencia de recaídas, la ausencia de psicosis persistente, no presentar ingresos hospitalarios ni tentativas suicidas y mostrar un buen cumplimiento del tratamiento. En consonancia con estos resultados, Fowler et al., 2009 (77), desarrollado en el Reino Unido, también

reportó una mayor proporción de pacientes en el programa de ITP que se recuperaron totalmente tras 24 meses de tratamiento. En este estudio, sin embargo, la recuperación se definió como >1 mes en trabajo competitivo o educación con cualificación (+15 h/semana). Fuera del entorno europeo se observaron datos contradictorios. Chen et al. (80) reportó que los pacientes del grupo ITP presentaron más frecuentemente uno o más períodos de recuperación. En este caso, la recuperación se definió como presentar unos valores de síntomas positivos ≤ 2 (*borderline*) y de síntomas negativos ≤ 3 (*mildly ill*) en la escala CGI-S, y además estar estudiando o trabajando a tiempo completo durante más de doce meses consecutivos. En cambio, Chan et al. (84), no detectó diferencias en la recuperación funcional de los pacientes (definida como una puntuación ≥ 2 en la escala SCS y una puntuación ≥ 61 puntos en la escala SOFAS).

El análisis de la proporción de pacientes que alcanza la remisión sintomática total es de gran interés para la evaluación de la efectividad clínica de los programas de ITP. Sin embargo, en este informe se han identificado numerosas maneras de definir la remisión clínica tras el tratamiento del trastorno psicótico, lo que impide comparar de manera exhaustiva los resultados de los distintos estudios. Un estudio con diseño ECA realizado en Dinamarca por Albert et al., 2017 (91) evaluó este desenlace sin observar diferencias entre los pacientes que continuaban el tratamiento de ITP y los que era transferidos a la atención convencional. En este estudio, tras 60 meses de tratamiento ITP o 24 meses de tratamiento ITP y 36 meses de tratamiento habitual, las tasas de remisión clínica fueron significativamente bajas, inferiores al 25 % del global de pacientes incluidos (ITP 22,3 %, TAU 21,7 %). Fuera del contexto europeo, pero todavía evaluando la eficacia en condiciones ideales, el estudio de Malla et al., 2017 (90) reportó una mayor duración del tiempo de remisión clínica en los pacientes receptores de un programa de ITP de 60 meses de duración, sin embargo, como Albert et al., 2017 (91), no pudo identificar diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzaba la remisión sintomática total (ITP 58,5 %, TAU 58,3 %), aunque la evaluación de este desenlace de manera continua a lo largo del estudio puede explicar que las tasas de remisión observadas sean superiores a las reportadas por Albert et al., 2017 (91). Finalmente, el estudio ECA J-CAP, en Japón, reportó una mayor proporción de pacientes con remisión sintomática a los 18 meses de seguimiento en el programa de ITP (59,0 %) respecto a la atención convencional (32,3 %), cifras similares a las presentadas por Malla et al., 2017 (90) a pesar de evaluar tan solo 18 meses de tratamiento ITP. Fuera de las condiciones ideales, solo un estudio observacional, de Mihalopoulos et al., 2009 (78) reportó datos de remisión clínica, favorables al programa de ITP y con unas tasas de remisión del 44,8 % en el programa de ITP y del 21,2 % en el grupo TAU, si consideramos la remisión mediante las escalas de BPRS y SANS.

La RSMA de Puntis et al., 2020 (69) demostró que los programas de ITP

prolongados favorecieron el cumplimiento del tratamiento farmacológico o psicosocial respecto a la atención convencional, a diferencia de los resultados obtenidos en los estudios que comparaban pacientes que recibían tratamiento ITP respecto atención convencional. La RSMA, con datos de los estudios EASY Extended de Chang et al., 2015 (85) y McGill University Network de Malla et al., 2017 (90), reportó que el tratamiento con el programa de ITP prolongado reducía la falta de cumplimiento del tratamiento. Estos resultados sugieren que un tratamiento inicial de 24 meses de ITP, que se prolonga en el tiempo parece ser eficaz promoviendo el cumplimiento del tratamiento, sin embargo, un programa de ITP de duración más reducida puede no ser capaz de generar este impacto positivo en los pacientes con trastorno psicótico. Una mayor vinculación con el programa y la generación de alianzas terapéuticas más fuertes entre pacientes y profesionales puede ser uno de los efectos más beneficiosos de la extensión de los programas de ITP.

Con respecto a la satisfacción de pacientes y familiares con el tratamiento, todos los estudios que evaluaron este desenlace reportaron resultados favorables al programa de ITP. La RSMA de Puntis et al., (69) detectó una mayor satisfacción de los pacientes con el programa de ITP, y estos hallazgos fueron confirmados en el estudio OPUS-II (91) y el estudio ECA de la McGill University Network (90). En este último estudio, además, se reportó una correlación entre la satisfacción con el tratamiento y la vinculación con el programa. Este desenlace es de interés para el programa de ITP, dada la importancia de establecer alianzas terapéuticas fuertes entre el paciente y el programa para maximizar los beneficios del tratamiento prescrito. Solo el estudio J-CAP (94) no detectó mayor satisfacción entre los pacientes del grupo de ITP, sin embargo, sí observó mayor satisfacción entre los familiares de estos pacientes.

Uno de los desenlaces más relevantes en los estudios que evalúan la recuperación tras la entrada en los programas de ITP es el número de tentativas autolíticas y suicidios consumados tras iniciar el tratamiento. Es conocido que la muerte por suicidio es prevalente en los pacientes con trastornos psicóticos, con tasas estimadas de hasta el 5 % de los pacientes a lo largo de su vida (119). Es un objetivo prioritario, por lo tanto, para un programa de ITP la reducción y control de la actividad autolítica de los pacientes incluidos en el programa de atención precoz. El presente informe ha presentado por separado los resultados obtenidos del análisis de tentativas autolíticas y suicidios consumados dado que la gran mayoría de estudios presentan estos datos desglosados. Sin embargo, la interrelación entre uno y otro desenlace no puede obviarse. En este sentido, el análisis de los resultados de los estudios realizados en el contexto europeo no ha permitido observar diferencias significativas ni en el número de tentativas de suicidio, ni en el número de suicidios consumados entre los pacientes que reciben atención de un programa de ITP y los que reciben atención

convencional. En el contexto no europeo, los estudios de diseño ECA no han podido identificar diferencias significativas ni en el número de tentativas autolíticas ni el número de suicidios consumados. Sin embargo, sí se ha identificado evidencia proveniente de dos estudios observacionales, retrospectivos, diseñados específicamente para la evaluación de estos desenlaces, uno realizado en Australia (58) y otro en Hong Kong (92). En ambos estudios se ha observado un impacto favorable del programa de ITP en la reducción de suicidios. Otros dos estudios observacionales realizados en Hong Kong, con seguimientos de tres (80) y diez años (84) tras inicio del programa de ITP, también presentaron resultados favorables al programa de ITP en la reducción de suicidios. Un factor que puede justificar los resultados obtenidos es la calidad del programa TAU ofrecido a los pacientes. La atención convencional a los trastornos psicóticos en Hong Kong presenta un apoyo comunitario muy limitado y dedicado exclusivamente a dar respuesta a las crisis y exacerbaciones de la sintomatología psicótica, con tiempos de consulta muy reducidos. Esto podría explicar, al menos parcialmente, los resultados obtenidos en este país. Los resultados de Harris et al. (58), un estudio realizado en Australia, muestran un efecto más limitado del programa de ITP en el tiempo, pero favorable a la reducción de suicidios. Estos datos guardan coherencia con el tiempo de duración del tratamiento intensivo del programa de ITP y sugieren que, en un contexto de una atención convencional más desarrollada, el efecto beneficioso del programa de ITP puede reducirse o desaparecer tras retirar al paciente el apoyo ofrecido por el programa de ITP.

Finalmente, respecto a los ingresos hospitalarios, solo un estudio ECA desarrollado en nuestro contexto fue capaz de identificar diferencias en la proporción de ingresos, y solo en los ingresos involuntarios, a favor del tratamiento ITP. Otro estudio observacional aportó resultados similares. Sin embargo, los estudios fuera del contexto europeo mostraron con más frecuencia una reducción en los ingresos hospitalarios. Estos resultados contradictorios pueden responder a una mayor tendencia al ingreso hospitalario en pacientes que se desestabilizan en estos sistemas de salud, mientras que en nuestro contexto los pacientes son manejados más frecuentemente a nivel comunitario, siendo el ingreso hospitalario el último recurso terapéutico. Los resultados de la RSMA de Puntis et al., 2020 (69) tampoco fueron concluyentes, dado que el análisis de los días de ingreso hospitalario mostró una distribución sesgada de los datos, lo que impidió a los autores interpretar los hallazgos obtenidos y globalmente, la calidad de la evidencia para este desenlace fue valorada como baja.

IV.3 Consideraciones de la implementación, aspectos económicos, sociales y organizativos

La evidencia científica presentada en este informe permite valorar de forma favorable el impacto económico de la implementación de un programa de ITP. Globalmente, los resultados presentados en este informe confirman un perfil económico más favorable de los programas de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Sin embargo, es crucial destacar que esta valoración debe hacerse considerando la evidencia obtenida en otros países, dado que no se ha identificado ningún estudio de coste-efectividad que presente un análisis de CEI realizado con los datos de los programas de ITP que se encuentran en funcionamiento en España. Además, tampoco se ha identificado ningún estudio que analizara el CEI de los programas de ITP y que haya sido desarrollado en el contexto europeo. Por lo tanto, los resultados de impacto económico presentados en este informe deben analizarse con cautela.

Una limitación identificada en el análisis del impacto económico ha sido la no inclusión de la perspectiva social en la evaluación del coste-efectividad de la intervención en forma del programa de ITP en la gran mayoría de estudios, como por ejemplo observamos en los resultados de Groff et al., 2021 (97). Solo el estudio de Sediqzadah et al., 2022 (99) ha permitido evaluar la perspectiva social en la evaluación económica de los programas de ITP. Una reciente RS de Aceituno et al., del año 2019 (120), que evaluó los estudios de coste-efectividad de la intervención precoz en psicosis también identificó la ausencia de la perspectiva social en muchos de los estudios publicados hasta el momento. Es relevante mencionar que la ausencia de esta perspectiva, de forma parcial o total, es también común en las evaluaciones económicas de otros trastornos mentales, como la depresión (121). La ausencia de la evaluación de la perspectiva social limita las conclusiones que se pueden obtener sobre la aplicabilidad económica de los programas de ITP, dado que se omite la consideración de una parte sustancial de su impacto económico. En esta línea, otros estudios recogidos en el presente informe muestran limitaciones similares. Estudios como Serretti et al., 2009 (79), McCrone et al., 2013 (82) o Wong et al., 2011 (81) solo presentaron resultados de los costes directos de los programas de ITP y la atención convencional, debido a la dificultad de estimar los costes indirectos derivados de los TPI. Sin embargo, la evidencia existente sugiere que donde probablemente se pueda observar un mayor ahorro económico de los programas de ITP es en los costes indirectos, dado el posible impacto favorable de estos programas en la mejoría de la inserción laboral de los pacientes (aumento de la productividad), así como por la reducción de recaídas e ingresos hospitalarios. En este sentido, los resultados de Sediqzadah et al., en EE. UU., así lo sugieren, incluso en situaciones de

baja productividad (incremento sustancial del absentismo laboral) (99). También se debe valorar el papel de los suicidios consumados en la pérdida de productividad de los pacientes con trastornos psicóticos.

Otro elemento poco considerado en las evaluaciones económicas recogidas por este informe ha sido el posible ahorro económico en términos de tratamiento farmacológico debido a una evolución más favorable de los pacientes en el programa de ITP. Hipotéticamente, una reducción significativa de la DUP en los programas de ITP también podría asociarse a una reducción de costes en tratamiento farmacológico, debido a que la reducción de tiempo de psicosis sin tratar podría asociarse con una menor necesidad de terapia farmacológica (dosis y/o duración) una vez iniciado el tratamiento. Sin embargo, no se han identificado datos suficientes para sustentar esta afirmación según la literatura científica evaluada. Sin embargo, una menor DUP sí se ha asociado a un mejor resultado en las evaluaciones económicas de coste-efectividad (97), de modo que es razonable pensar que los beneficios económicos del programa de ITP podrían ser muy superiores si el programa es efectivo, reduciendo de manera significativa el tiempo que pasan los pacientes sin tratamiento para el trastorno psicótico.

Finalmente, un elemento clave para el análisis de las evaluaciones económicas es el valor umbral de coste que el decisor está dispuesto a pagar por cada unidad de beneficio en salud de la intervención analizada. Este valor oscila según el país, como mostraron de Cock et al. en una revisión de la literatura del año 2007 (105). Así, en España se sitúa entre los 24000 EUR y los 30000 EUR, similar al del Reino Unido o Países Bajos, pero en EE. UU., o Canadá puede elevarse hasta los 100000 USD. Las diferencias significativas en este umbral dificultan la extrapolación a nuestro contexto financiero de resultados de evaluaciones económicas fuera de nuestro contexto económico, como la presentada por Sediqzadah et al., 2022 (99).

En el ámbito del impacto social, muy interrelacionado con el impacto económico, el desenlace de mayor interés ha sido la empleabilidad de los pacientes tras el tratamiento. En condiciones ideales, no se ha observado una mayor inserción laboral tras el tratamiento con el programa de ITP, ni globalmente, según datos de la RSMA de Puntis et al., 2020 (69), ni considerando los datos de los estudios ECA por separado. En nuestro contexto, dos estudios evaluaron este desenlace: Rosenbaum et al., 2005 (74) y Albert et al., 2017 (91). En este último estudio, realizado en Dinamarca con 41 meses de seguimiento, es necesario destacar el número reducido de meses de empleo en los dos grupos (ITP 8,8 meses y TAU 9,0 meses), el número de meses en empleo no representó ni el 25 % del total de duración del seguimiento. En esta línea, la proporción de pacientes que tuvieron un trabajo competitivo o estuvieron estudiando durante el seguimiento también fue muy reducido (ITP 23,4 % y TAU 25,1 %). Estos resultados guardan coherencia con los datos propios de España (INE 2020), que muestran una tasa de desempleo en pacientes con trastornos mentales del 82,9 % (44).

La empleabilidad de los pacientes con trastornos psicóticos se manifiesta, pues, como una línea de mejora fundamental, tanto para los programas de ITP como para la atención clínica habitual. En contraste, en condiciones de práctica clínica habitual, de tres estudios, dos han demostrado mejores tasas de empleabilidad en pacientes receptores de un programa de ITP (80, 84). Sin embargo, ambos estudios corresponden al programa de ITP EASY de Hong Kong, lo que sugiere que otros factores socio-económicos relacionados con el país podrían explicar estos resultados.

Respecto a los otros desenlaces sociales evaluados, no ha sido posible obtener evidencia sobre el impacto de los programas de ITP en la accesibilidad al tratamiento. Tampoco se observaron diferencias ni en la proporción de pacientes con un mayor contacto social tras el tratamiento, ni se detectó una mayor demanda de ayudas sociales, si bien solo el estudio ECA de Albert et al., (91) y dos estudios observacionales (78, 84) proporcionaron datos, por lo que la evidencia disponible es escasa.

Por último, la evaluación del impacto organizativo ha mostrado que los programas de ITP son capaces de reducir de manera significativa la desvinculación del paciente del tratamiento, fomentando el establecimiento de alianzas terapéuticas más firmes. Por su cercanía con el SNS español, los resultados de Albert et al., 2017 (91) gozan de la mayor comparabilidad con España y mostraron que un 90,4 % de los pacientes continuaron en el tratamiento ITP, sin embargo, entre los transferidos a atención convencional, este porcentaje fue solo del 55,6 %. Por el diseño del estudio (primero programa de ITP y luego continuar con el programa o volver a la atención convencional), es de interés realizar la siguiente consideración. Este estudio muestra que la mitad de pacientes, tras dos años de seguimiento en un programa de ITP, al ser derivados a la atención convencional, se desvinculan del programa. Esto sugiere la importancia de valorar una duración superior del programa ITP en su posible establecimiento en el SNS y, por otro lado, recalca la importancia de generar alianzas terapéuticas entre los centros de la Red de Salud Mental para evitar la pérdida de pacientes una vez finalizan el tratamiento de ITP. Este resultado, además, muestra una vinculación con la detección de una mayor satisfacción del paciente con el programa de ITP respecto a la atención clínica convencional. Finalmente, los resultados de este informe sustentan que el establecimiento de un programa de ITP requiere de la realización de un mayor número de visitas clínicas (80, 90, 91), aunque este resultado puede ser justificado por la mayor vinculación de los pacientes en el programa. No se ha observado, sin embargo, evidencia suficiente de que el programa aumente el número de pacientes en tratamiento con fármacos antipsicóticos y/o psicoterapia.

IV.4 Lagunas de conocimiento

Este informe ha permitido identificar las siguientes lagunas de conocimiento, que se describen a continuación, y se proponen recomendaciones para la investigación.

La principal laguna de conocimiento identificada, común a los objetivos específicos 1, 2 y 3 ha sido la ausencia de publicaciones científicas realizadas en programas de ITP españoles que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión definidos para el presente informe de ETS. Por ello, se sugiere la realización en nuestro país de un estudio con diseño ECA, que evalúe la eficacia clínica y el impacto económico (prioritariamente mediante una evaluación económica de tipo coste-efectividad), social e organizativo de un programa de ITP dirigido a una población adolescente y adulta joven (de entre 14 y 35 años) con estado mental de alto riesgo, un primer episodio psicótico o que se encuentren en fase de recuperación tras un primer episodio psicótico (período de cinco años posterior), en comparación con la atención habitual.

En lo que concierne al análisis de la efectividad clínica de los programas de ITP respecto a la atención convencional, se han identificado una serie de lagunas de conocimiento que se detallan a continuación.

Primero, a pesar de que la reducción de la DUP es un objetivo fundamental de los programas de ITP, solo se ha identificado un único estudio, de diseño ECA y desarrollado en el continente europeo, que aportara resultados de la DUP (91). Además, este estudio mostraba unos datos de DUP significativamente superiores a los recomendados en el documento consenso de la OMS y la IEPA del año 2005 (47), que era de doce semanas, tanto para el programa de ITP prolongado (52 semanas) como para los receptores de un programa de ITP convencional seguido de atención convencional (69 semanas). Por este motivo, se considera que la evidencia científica existente en nuestro contexto no es suficiente para dar respuesta a este desenlace crucial en la implementación de un programa de ITP. Un análisis de la DUP en los programas de ITP ya establecidos en España podría aportar información relevante para dar respuesta a esta laguna de conocimiento. En la evaluación de la DUP debería considerarse el rol del programa de ITP promoviendo la mejor accesibilidad a la intervención y el de los agentes comunitarios en la detección de la sintomatología psicótica atenuada, tal y como se ha discutido previamente.

Segundo, es conocido que una comorbilidad relevante en los trastornos psicóticos es el diagnóstico de depresión mayor (7, 36), que conlleva un incremento en el riesgo de suicidio, asociado fundamentalmente a la detección de episodios depresivos (7, 36). Sin embargo, en el contexto europeo solo se ha identificado un estudio, de diseño observacional, que presente resultados de la evaluación de los síntomas depresivos. El equipo autor desconoce si los programas de ITP en funcionamiento en nuestro país

han evaluado o evalúan los síntomas depresivos en los pacientes activos en tratamiento, pero de disponerse de estos datos, un análisis de los resultados obtenidos podría responder a esta laguna de conocimiento identificada. Sin embargo, en el abordaje de esta laguna de conocimiento debe considerarse la dificultad existente de diferenciar la sintomatología negativa de la psicosis y la sintomatología depresiva.

Tercero, la evaluación de la satisfacción de pacientes y familiares es de interés para conocer la aceptabilidad de los programas de ITP. Sin embargo, en el contexto europeo solo el estudio OPUS II (91) analizó la satisfacción de los pacientes con el tratamiento recibido y, a nivel mundial, solo otros dos estudios evaluaron este mismo desenlace. Además, solo el estudio J-CAP (94) evaluó la satisfacción de los familiares con el tratamiento recibido. La evidencia científica presentada en este informe sugiere que una mayor satisfacción del paciente con el tratamiento mejora la vinculación con el programa y ayuda a crear vínculos más sólidos con el equipo tratante. Por ello, se considera una laguna de conocimiento la ausencia de evidencia científica suficiente que analice la satisfacción de los pacientes con el programa de ITP. Para dar respuesta a este desenlace, se propone la utilización del indicador priorizado y propuesto número 18 (ver Anexo 3, sección 3.4) en los programas de ITP de nuestro país.

Cuarto, otro de los aspectos de interés en la actualidad es conocer el tiempo que debe prolongarse la atención en los programas de ITP una vez alcanzada la recuperación del paciente, así como establecer la duración de los efectos de los programas de ITP a largo plazo. Este informe recoge la evidencia científica de diversos estudios que han presentado datos tras diversos años de la finalización de la atención en el programa de ITP, como Sigrúnarson et al. (83), sin embargo, la evaluación de estos aspectos se identifica como una laguna de conocimiento relevante.

Respecto al análisis del impacto económico de los programas de ITP respecto a la atención convencional, no se ha identificado ningún estudio de coste-efectividad ni de CEI realizado con los datos de los programas de ITP que se encuentran en funcionamiento en España. Además, tampoco se ha identificado ningún estudio que analizara el CEI de los programas de ITP y que haya sido desarrollado en el contexto europeo. Por lo tanto, se sugiere la necesidad de la realización de un estudio de coste-efectividad de los programas de ITP que se encuentran en funcionamiento en España, para complementar los resultados económicos presentados en este informe de ETS.

Por lo que concierne al análisis del impacto social y organizativo, no ha sido posible identificar estudios conforme a los criterios de inclusión definidos para el presente informe que hayan aportado resultados de accesibilidad de los programas de ITP. Dada la relevancia crítica de la evaluación de la accesibilidad del programa de ITP para dar respuesta al objetivo específico 3 del presente informe, se considera que este objetivo

específico no ha podido ser abordado completamente. La evaluación de la accesibilidad de los programas de ITP es, en consecuencia, una laguna de conocimiento identificada por el presente informe, que podría ser evaluada mediante el análisis de los resultados de un indicador propuesto y priorizado en el presente informe (ver indicador número 17, Anexo 3, sección 3.4) en los programas de ITP actualmente en funcionamiento en España. La evaluación de otros dos indicadores, aunque no priorizados en el presente informe, podría aportar también respuesta a esta laguna de conocimiento (ver indicadores 1-SOC-acc y 3-SOC-acc, **Tabla A3**, Anexo 3, sección 3.4).

Finalmente, respecto a la propuesta de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en el SNS, no ha sido posible establecer un estándar validado para la gran mayoría de los indicadores priorizados y propuestos, debido a la ausencia de datos objetivos suficientes para definirlo. Por ello, en muchos indicadores el estándar ha quedado por establecer, aunque se puede proponer como medida tentativa entre 70 y 80 % de cumplimiento, lo que constituye una laguna de conocimiento que podría responderse mediante un análisis de la evaluación de la implementación de estos indicadores en un programa de ITP establecido en el SNS, o bien mediante la evaluación retrospectiva de los resultados de los programas de ITP que actualmente se encuentran en funcionamiento en España.

IV.5 Aplicabilidad de los programas de ITP

A continuación, se procede a valorar la aplicabilidad de los resultados presentados en el presente informe de ETS. Los resultados de este informe se dirigen a la evaluación de programas de ITP dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes, de entre 14 y 35 años. Según datos del INE del año 2021, esta franja de edad representó un total de 10 135 416 personas en España, cerca de una cuarta parte de la población (21,4 %). Considerando una prevalencia estimada de los trastornos psicóticos del 3% de la población general, la población diana estimada en España de estos programas podría alcanzar las 300 000 personas.

La intervención en forma de programas de ITP se ha mostrado más efectiva en la recuperación de los pacientes tras la entrada en el tratamiento que la atención convencional. También ha mostrado un buen perfil de coste-efectividad y de minimización de costes, si bien, como se ha discutido previamente, la evidencia no es totalmente extrapolable a nuestro contexto socioeconómico. La ausencia de un análisis exhaustivo del efecto de la intervención desde la perspectiva económico-social (costes indirectos) imposibilita evaluar completamente la aplicabilidad de la intervención, teniendo en cuenta solo los datos de la literatura.

Considerando el entorno, se ha podido obtener evidencia proveniente de programas de ITP desarrollados en cuatro países europeos (Dinamarca, ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES

Italia, Noruega y Reino Unido) y en cinco países que no pertenecen al continente europeo (Australia, Canadá, EE. UU., Hong Kong y Japón). Los resultados obtenidos en el entorno europeo gozan de una aplicabilidad correcta a nuestro contexto. Sin embargo, entre los resultados presentados por programas desarrollados fuera del continente europeo, se valora que algunos países presentan sistemas de salud cuya calidad de atención es inferior a la del SNS español, por lo que la aplicabilidad de los resultados a nuestro contexto resulta limitada.

IV.6 Indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en trastornos psicóticos en España

El proceso de priorización de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España ha dado como resultado la selección de un total de 22 indicadores. Los indicadores seleccionados han sido indicadores de estructura, proceso y resultado (122), pertenecientes a una de las cuatro dimensiones de interés del presente informe: efectividad clínica, impacto económico, impacto social e impacto organizativo.

El listado de 22 indicadores priorizado y definido en este informe presenta una correcta representatividad tanto de los tipos de indicadores como de las dimensiones de interés. Para ello, ha sido necesario realizar cambios en la metodología inicialmente prevista. Se había previsto realizar la priorización de indicadores tras consulta a profesionales de los distintos programas de ITP. Sin embargo, las limitaciones surgidas del planteamiento del ejercicio de priorización y la dificultad de obtener una muestra suficientemente representativa de profesionales de ITP hicieron necesario el diseño de una fórmula de priorización específica para este objetivo. Además, en este proceso, el equipo autor identificó como crítica la necesidad de garantizar la correcta representatividad de indicadores de estructura, proceso y resultado, y de indicadores de cada dimensión estudiada, puesto que, aunque los indicadores de impacto económico, social y organizativo carecen, en general, de una elevada implementación, su evaluación es fundamental en el establecimiento de un programa de ITP en España. Es relevante destacar el papel de las asesoras clínicas y autoras del presente informe en el desarrollo y validación de la fórmula de priorización, que han permitido equilibrar la visión clínica y estas consideraciones de implementación.

Respecto al número de indicadores, aunque los 49 indicadores seleccionados podrían ser de interés para un programa de ITP, es conocido

que una limitación relevante a la hora de trabajar con indicadores es el tiempo y el personal necesario para la recogida de datos y el análisis de los mismos. Por ello, en el presente informe se ha considerado necesario priorizar un número limitado de indicadores que pudieran dar respuesta al objetivo propuesto sin representar una carga de trabajo excesiva para el personal del programa de ITP. Basándonos en otros documentos de consenso, como el del programa PAE-TPI, se considera que una cifra de 22 indicadores puede ser suficientemente representativa y asumible para un programa de ITP establecido (2). Sin embargo, existen otras opciones para el trabajo con los indicadores priorizados. Por ejemplo, si se seleccionan solo los 17 primeros indicadores, se consideran igualmente las cuatro dimensiones evaluadas en este informe. También se podría valorar reducir el número de indicadores a los diez primeros, aunque este análisis solo aportaría información de tres de las cuatro dimensiones (efectividad clínica, impacto económico e impacto organizativo) consideradas.

Respecto al listado de los indicadores finalmente priorizados, se puede realizar una serie de reflexiones de interés. Primero, el indicador con mayor puntuación en la fórmula de priorización ha sido el de una DUP superior a doce semanas de duración. La evidencia científica recoge la relación entre una mayor DUP y un peor pronóstico del trastorno psicótico (17, 18), sin embargo, los resultados del presente informe muestran que los programas de ITP analizados no fueron capaces de reducir de manera significativa la DUP. Por ello, este indicador goza de gran interés en la implantación de un programa de ITP en España. La monitorización de la proporción de pacientes que supera el tiempo máximo recomendable de DUP se muestra como fundamental para mejorar las estrategias de cribado poblacional del programa de ITP y, en consecuencia, el pronóstico de los pacientes incluidos en el programa.

Segundo, se ha priorizado un indicador que evalúa la proporción de casos con uno o más ingresos hospitalarios tras la entrada en el programa de ITP (número 8, ver Anexo 3, sección 3.4). El ingreso hospitalario es un desenlace comúnmente evaluado en la literatura científica de los trastornos psicóticos (123, 124). Sin embargo, no siempre se distinguen con claridad los ingresos hospitalarios urgentes o no programados de los ingresos hospitalarios programados. Los primeros son, generalmente, indicativos de la exacerbación de la sintomatología psicótica y de una desestabilización del paciente que el programa de ITP no ha podido controlar. Los segundos pueden ser un abordaje terapéutico necesario y consensuado con el paciente y su entorno. Por ello, sugerimos que, a pesar de encontrarse en un mismo indicador, se cuantifiquen los ingresos hospitalarios por separado.

Tercero, un desenlace de sumo interés en el análisis de la evolución y pronóstico de los trastornos psicóticos es la consumación de una tentativa de suicidio. Por este motivo, numerosos estudios de programas de ITP incluyen la cuantificación de suicidios consumados entre sus desenlaces

evaluados. Actualmente, la evidencia científica respalda la importancia del seguimiento de las tentativas autolíticas como factor de riesgo clave de un futuro suicidio consumado (125). La monitorización de las tentativas de suicidio ofrece al programa la oportunidad de identificar pacientes en riesgo, que requieren de una intervención y seguimiento más estrechos. Por este motivo consideramos que el indicador número 9 (ver Anexo 3, sección 3.4), que monitoriza las conductas suicidas, podría ser de sumo interés en la evaluación de la implementación de un programa de ITP en el SNS.

Cuarto, se ha priorizado un indicador que valora la proporción de casos que mantienen o mejoran su estado de funcionamiento global tras la entrada en el programa de ITP (ver indicador 14, ver Anexo 3, sección 3.4). Este indicador puede presentar un cierto solapamiento con los indicadores de funcionalidad social (número 5), educacional y/o laboral (número 6), calidad de vida (número 7) y de funcionamiento cognitivo (número 21) y podría ser considerado redundante. Sin duda, la evaluación de la funcionalidad global del paciente requiere considerar elementos evaluados también en los otros indicadores mencionados. Sin embargo, la evaluación del funcionamiento global del paciente con trastorno psicótico mediante la escala GAF ha sido utilizada ampliamente a nivel nacional e internacional (53, 126, 127) debido, sobre todo, a que se trata de una escala que presenta una mayor facilidad de uso. El uso del indicador 14 permite, pues, la comparación de los resultados de un programa de ITP propio con una proporción significativa de la evidencia existente en la literatura. Por otro lado, indudablemente, la información de los indicadores 5, 6, 7 y 21 de manera individualizada es de sumo interés para un programa de ITP. A criterio del programa de ITP, el indicador 14 podría omitirse si la información recogida queda representada en los indicadores 5, 6, 7 y 21. En tal caso, el programa de ITP podría valorar la recogida de datos de alguno de los cinco indicadores no priorizados que obtuvieron mayor puntuación (2,10 puntos, ver **Tabla A3**, Anexo 3, sección 3.3).

Finalmente, debe indicarse que en la implementación de los 22 indicadores seleccionados debe contemplarse su viabilidad y la capacidad de incorporarlos en los sistemas de información ya existentes en el SNS. Debido a la heterogeneidad de sistemas de información y metodologías de trabajo en los distintos programas de ITP españoles, el equipo autor reconoce que es posible que algunos indicadores no puedan ser implementados con facilidad por parte de todos los programas de ITP existentes. En tal caso, el equipo autor considera que, a criterio del programa de ITP, se podría optar por realizar la recogida de datos de alguno de los indicadores no priorizados que obtuvieron mayor puntuación (ver **Tabla A3**, Anexo 3, sección 3.3).

V. Conclusiones y líneas de investigación futura

Este informe de ETS tenía como objetivo general la evaluación de los programas de ITP dirigidos a adolescentes y adultos jóvenes (entre 14 y 35 años) con estado mental de alto riesgo, un primer episodio psicótico o que se encontraran en fase de recuperación tras un primer episodio psicótico (cinco primeros años tras el primer episodio psicótico), en comparación con la atención habitual, y desarrollar una propuesta de indicadores para evaluar su implementación en el SNS español.

Se han identificado un total de 18 estudios que han cumplido con los criterios de inclusión definidos para el presente informe. La calidad de la evidencia ha sido media-alta, aunque se ha identificado un riesgo de sesgo moderado o grave en todos los estudios incluidos debido a la imposibilidad de realizar un enmascaramiento de la intervención y el comparador para el paciente y el equipo tratante. Las principales limitaciones identificadas han sido la ausencia de publicaciones científicas realizadas en programas de ITP españoles que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión definidos para el presente informe de ETS; la heterogeneidad existente en la literatura científica respecto a las escalas de evaluación de la sintomatología psicótica y depresiva, y la funcionalidad de los pacientes con TPI y la ausencia de publicaciones dirigidas en exclusividad a la evaluación de las dimensiones social y organizativa.

Las conclusiones que se extraen del presente informe, en función de la dimensión evaluada, son las siguientes:

Evaluación de la eficacia y efectividad clínica de los programas de ITP

- En **condiciones ideales**, los programas de ITP se han mostrado más eficaces en la recuperación tras la entrada en el programa que la atención convencional si se considera la reducción de la sintomatología psicótica, la remisión sintomática, el cumplimiento del tratamiento prescrito y la satisfacción de los pacientes y familiares con el tratamiento. Sin embargo, no se ha podido demostrar una mayor eficacia en la recuperación al considerar la funcionalidad global, la calidad de vida y la recuperación de los pacientes, así como la reducción de las recaídas. No se ha observado una mayor eficacia de los programas de ITP respecto a la atención convencional en el cribado de casos (reducción de la DUP), ni en la recuperación tras la entrada en el programa examinando la reducción de las tentativas autolíticas, los suicidios consumados y los ingresos hospitalarios. La evidencia obtenida respecto a los

síntomas depresivos ha sido muy limitada.

- En la **práctica clínica habitual**, los programas de ITP se han mostrado más efectivos en la reducción de la sintomatología psicótica, en la recuperación de los pacientes y en la reducción de las tentativas autolíticas, los suicidios consumados y los ingresos hospitalarios. No se ha observado una mayor efectividad clínica de los programas de ITP respecto a la atención convencional en el cribado de casos, ni en la funcionalidad global, la calidad de vida, ni la reducción de los síntomas depresivos. La evidencia obtenida respecto a la remisión sintomática y las recaídas ha sido muy limitada. No se ha obtenido información respecto al cumplimiento y la satisfacción con el tratamiento recibido.
- Globalmente, se han identificado las principales diferencias entre la eficacia y la efectividad clínica de los programas de ITP en la recuperación tras la entrada en el programa de ITP, evaluada mediante el número de tentativas autolíticas, suicidios consumados e ingresos hospitalarios.

Consideraciones de implementación: aspectos económicos, sociales y organizativos

- Los programas de ITP son coste-efectivos y minimizan los costes globales del tratamiento de los pacientes con trastornos psicóticos, tanto en condiciones ideales como en la práctica clínica habitual, desde la perspectiva del sistema de salud.
- No se ha observado un impacto social significativo de los programas de ITP ni a nivel de empleabilidad de los pacientes, ni contacto social ni requerimiento de ayudas sociales.
- Los programas de ITP aumentan la vinculación de los pacientes con el programa de tratamiento.

Propuesta de indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en el SNS español

- Se han identificado,seleccionado y definido un total de 22 indicadores de estructura, proceso y resultado que permiten valorar aspectos de efectividad clínica, impacto económico, social y organizativo para la evaluación de la implementación de un programa de ITP dentro del SNS.

Como línea de investigación futura, se propone la realización de un estudio nacional con diseño ECA, que evalúe la eficacia clínica y el impacto económico (prioritariamente mediante una evaluación económica de tipo coste-efectividad), social e organizativo de un programa de ITP dirigido a una población de adolescentes y adultos jóvenes (de entre 14 y 35 años, e incluso un rango de edad superior como en otros estudios europeos, ver Anexo 10), en comparación con la atención habitual. El equipo autor del informe considera de especial interés evaluar para la dimensión de eficacia clínica, los desenlaces de cribado de casos (duración de la DUP), la sintomatología depresiva, la recuperación personal del paciente y la satisfacción de pacientes y familiares con el programa de ITP. Para el impacto económico, se propone evaluar el CEI de los programas de ITP. Finalmente, para el impacto social y organizativo, se sugiere evaluar prioritariamente la accesibilidad de los programas de ITP.

Se sugiere el establecimiento de un grupo de trabajo para el diseño de un programa de ITP integrado en el SNS español, cuya evaluación podría realizarse con la propuesta de 22 indicadores presentada en este informe. La implementación ideal de este programa de ITP podría iniciarse con una fase piloto (el estudio con diseño ECA sugerido) y una segunda fase de generalización, de manera similar al proceso de implementación llevado a cabo por el programa PAE-TPI en Cataluña (55).

Referencias

1. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mule A, Szoke A, et al. Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(1):36-46.
2. Consens per a la millora de l'atenció a les persones amb Trastorn Psicòtic Incipient: Pla Director de Salut Mental i Addiccions. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2018.
3. Arango C, Bernardo M, Bonet P, Cabrera A, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, et al. Cuando la asistencia no sigue a la evidencia: el caso de la falta de programas de intervención temprana en psicosis en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10(2):78-86.
4. Yung AR, McGorry PD. The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*. 1996;22(2):353-70.
5. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis: The critical period hypothesis. *British Journal of Psychiatry*. 1998;172(S33):53-9.
6. McDaid D, Park AL, Lemmi V, Adelaja B, Knapp M. Growth in the use of early intervention for psychosis services: An opportunity to promote recovery amid concerns on health care sustainability. 2016. The Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Science.
7. Arango C, Crespo-Facorro B, Cuesta M, González-Pinto A, Gutiérrez JR, Lalucat L, et al. Libro Blanco de la Intervención Temprana en Psicosis en España: Movimiento Rethinking; 2018.
8. Ruiz AM, Mayoral M, Calvo AB, Kehrmann L, Moreno C, Moreno M, et al. Guía para adolescentes y familias que quieren entender y afrontar la psicosis (PIENSA): Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM); 2015. 142 p.
9. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. 947 p.
10. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
11. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, et al. Heterogeneity in Incidence Rates of Schizophrenia and Other Psychotic Syndromes: Findings From the 3-Center AEsOP Study. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(3):250-8.
12. Häfner H, Maurer K, Löffler W, an der Heiden W, Hambrecht M, Schultze-Lutter F. Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003;29(2):325-40.
13. March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, et al. Psychosis and Place. *Epidemiologic Reviews*. 2008;30(1):84-100.
14. Bravo MF, Vallina O, San Emeterio M, Cid J, Ibáñez V, González J, et al. Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009: Asociación Española de Neuropsiquiatría; 2009.
15. Vallina Fernández O, Lemos Giráldez S, Fernández Iglesias P. Estado actual de la detección e intervención temprana en psicosis. *Apuntes de Psicología*. 2012;30(1-3):435-57.
16. McHugh MJ, McGorry PD, Yuen HP, Hickie IB, Thompson A, de Haan L, et al. The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo. *Schizophrenia Research*. 2018;195:543-8.

17. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients: A Systematic Review. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(9):975-83.
18. 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. *Schizophr Res*. 2014;152(1):130-8.
19. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: A neural diathesis-stress model. *Psychological Review*. 1997;104(4):667-85.
20. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):661-71.
21. Cano JF, Fierro-Urresta M, Vanegas CR, Alzate M, Olarte A, Cendales R, et al. Factores pronósticos de esquizofrenia en primer episodio psicótico. *Rev Salud Pública*. 2007;9(3):455-64.
22. 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. *Psychol Med*. 2012;42(9):1857-63.
23. 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. *Psychol Med*. 2009;39(2):179-95.
24. Morrison J. DSM-5: Guía para el diagnóstico clínico / James Morrison; traductor: Gabriela Enríquez Cotera. 1a edición: Editorial El Manual Moderno; 2015. 650 p.
25. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with shizophrenia / Guideline Writing Group, Systematic Review Group, Committee on Practice Guidelines. Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2021.
26. National Institute for Health and Care Excellence: Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management: updated edition 2014. London: National Collaborating Centre for Mental Health; 2014.
27. Early Psychosis Guidelines Writing Group and EPPIC National Support Program, Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis, 2nd edition update: Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Melbourne; 2016.
28. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2017;62(9):604-16.
29. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry, 13th edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2019.
30. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987;13(2):261-76.
31. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City, Iowa: The University of Iowa. 1983.
32. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City, Iowa: The University of Iowa. 1984.
33. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel R. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *British Journal of Psychiatry*. 2005;187(4):366-71.
34. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL Group. *Quality of Life Research*. 2004;13(2):299-310.

35. American Psychiatric Association: WHODAS 2.0 (World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0): 36-item version, self-administered, in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013 [Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/assessment-measures>].
36. Edwards J, McGorry PD, Dunitz M. Implementing Early Intervention in Psychosis. A Guide to Establishing Early Psychosis Services: Taylor&Francis Group; 2002.
37. Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, et al. Estudio Madrid sobre prevalencia y características de los pacientes con patología dual en tratamiento en las redes de salud mental y de atención al drogodependiente. *Adicciones*. 2013;25(2):118-27.
38. Barnes TRE, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2006;188(3):237-42.
39. Calderon-Mediavilla M, Vila-Badia R, Dolz M, Butjosa A, Barajas A, Del Cacho N, et al. Depressive symptoms and their relationship with negative and other psychotic symptoms in early onset psychosis. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2021;30(9):1383-90.
40. Registro de Atención Especializada (RAE-CMBD). Diagnósticos Principales: Ministerio de Sanidad; 2022 [Disponible en: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.msrebs.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/diagnosticos-principales/diagnosticos-principales>].
41. OECD/EU (2018), Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle: OECD Publishing, Paris.
42. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B, CDBE2010 sg, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2012;19(1):155-62.
43. Pares-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, Alonso J. Cost of disorders of the brain in Spain. *PLoS One*. 2014;9(8):e105471.
44. El Empleo de las Personas con Discapacidad (EPD). Año 2020: Instituto Nacional de Estadística; [Disponible en: https://www.ine.es/prensa/epd_2020.pdf].
45. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand*. 1990;81(3):231-5.
46. Falloon IRH. Early Intervention for First Episodes of Schizophrenia: A Preliminary Exploration. *Psychiatry*. 1992;55(1):4-15.
47. Bertolote J, McGorry P. Early intervention and recovery for young people with early psychosis: consensus statement. *Br J Psychiatry Suppl*. 2005;48:s116-9.
48. McGorry P. Early Psychosis Prevention and Intervention Centre. *Australasian Psychiatry*. 1993;1(1):32-4.
49. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C, Harrigan SM, Jackson HJ. EPPIC: An Evolving System of Early Detection and Optimal Management. *Schizophrenia Bulletin*. 1996;22(2):305-26.
50. Fernández-García XA, Carballal Fernández A. Intervención y prevención temprana en psicosis: la estrategia australiana. *Psicopatol salud ment*. 2017;29:27-36.
51. Tang JYM, Wong GHY, Hui CLM, Lam MML, Chiu CPY, Chan SKW, et al. Early intervention for psychosis in Hong Kong – the EASY programme. *Early Intervention in Psychiatry*. 2010;4(3):214-9.
52. Jørgensen P, Nordentoft M, Abel MB, Gouliarov G, Jeppesen P, Kasso P. Early detection and assertive community treatment of young psychotics: the Opus Study Rationale and design of the trial. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2000;35(7):283-7.
53. Petersen L, Nordentoft M, Jeppesen P, Hønschläger J, Thorup A, Christensen TØ, et al. Improving 1-year outcome in first-episode psychosis: OPUS trial. *British Journal of Psychiatry*. 2005;187(S48):s98-s103.

54. Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannesen JO, Opjordsmoen S, et al. Prevention of Negative Symptom Psychopathologies in First-Episode Schizophrenia: Two-Year Effects of Reducing the Duration of Untreated Psychosis. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(6):634-40.
55. L'extensió dels programes TPI arreu de Catalunya: Pla Director de Salut Mental i Addiccions; 2019 [Disponible en: <https://www.uch.cat/documents/presentaci-pae-tpi-unio-2019.pdf>].
56. Hegelstad WtV, Larsen TK, Auestad B, Evensen J, Haahr U, Joa I, et al. Long-Term Follow-Up of the TIPS Early Detection in Psychosis Study: Effects on 10-Year Outcome. *Am J Psychiatry*. 2012;169(4):374-80.
57. McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, Francey SM, Berger G, et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(9):1206-12.
58. Harris MG, Burgess PM, Chant DC, Pirkis JE, McGorry PD. Impact of a specialized early psychosis treatment programme on suicide. Retrospective cohort study. *Early Interv Psychiatry*. 2008;2(1):11-21.
59. Implementing the Early Intervention in Psychosis Access and Waiting Time Standard: Guidance. NHS England, the National Collaborating Centre for Mental Health and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016.
60. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3 (updated February 2022)*: Cochrane; 2022.
61. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003583.
62. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model version 3.0. 2016;357.
63. Puñal Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t), Axencia Galega para a Xestión do Coñecemento en Saúde; 2016. Report No.: avalia-t 2015/10.
64. Clasificación internacional de enfermedades 10a revisión, modificación clínica (CIE-10-ES). Edición española: Secretaría General de Salud Digital, Información e Innovación del Sistema Nacional de Salud. Subdirección General de Información Sanitaria; 2022 [Disponible en: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html].
65. The EndNote Team. *EndNote*. EndNote 20 ed. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
66. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
67. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
68. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
69. Puntis S, Minichino A, De Crescenzo F, Cipriani A, Lennox B, Harrison R. Specialised early intervention teams (extended time) for recent-onset psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):Cd013287.
70. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
71. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). *Informes de Evaluación de Tecnologías*

- Sanitarias.: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017.
72. Serra-Sutton V, Espallargues M, Escarrabill J. Propuesta de indicadores para evaluar la atención a la cronicidad en el marco de la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2016.
 73. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372(n71).
 74. Rosenbaum B, Valbak K, Harder S, Knudsen P, Køster A, Lajer M, et al. The Danish National Schizophrenia Project: prospective, comparative longitudinal treatment study of first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2005;186:394-9.
 75. Grawe RW, Falloon IR, Widen JH, Skogvoll E. Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(5):328-36.
 76. Morken G, Grawe RW, Widen JH. Effects of integrated treatment on antipsychotic medication adherence in a randomized trial in recent-onset schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):566-71.
 77. Fowler D, Hodgekins J, Howells L, Millward M, Ivins A, Taylor G, et al. Can targeted early intervention improve functional recovery in psychosis? A historical control evaluation of the effectiveness of different models of early intervention service provision in Norfolk 1998-2007. *Early Interv Psychiatry*. 2009;3(4):282-8.
 78. Mihalopoulos C, Harris M, Henry L, Harrigan S, McGorry P. Is early intervention in psychosis cost-effective over the long term? *Schizophr Bull*. 2009;35(5):909-18.
 79. Serretti A, Mandelli L, Bajo E, Cevenini N, Papili P, Mori E, et al. The socio-economical burden of schizophrenia: a simulation of cost-offset of early intervention program in Italy. *Eur Psychiatry*. 2009;24(1):11-6.
 80. Chen EY, Tang JY, Hui CL, Chiu CP, Lam MM, Law CW, et al. Three-year outcome of phase-specific early intervention for first-episode psychosis: a cohort study in Hong Kong. *Early Interv Psychiatry*. 2011;5(4):315-23.
 81. Wong KK, Chan SK, Lam MM, Hui CL, Hung SF, Tay M, et al. Cost-effectiveness of an early assessment service for young people with early psychosis in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(8):673-80.
 82. McCrone P, Singh SP, Knapp M, Smith J, Clark M, Shiers D, et al. The economic impact of early intervention in psychosis services for children and adolescents. *Early Interv Psychiatry*. 2013;7(4):368-73.
 83. Sigrúnarson V, Gråwe RW, Morken G. Integrated treatment vs. treatment-as-usual for recent onset schizophrenia; 12 year follow-up on a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2013;13:200.
 84. Chan SK, So HC, Hui CL, Chang WC, Lee EH, Chung DW, et al. 10-year outcome study of an early intervention program for psychosis compared with standard care service. *Psychol Med*. 2015;45(6):1181-93.
 85. Chang WC, Chan GH, Jim OT, Lau ES, Hui CL, Chan SK, et al. Optimal duration of an early intervention programme for first-episode psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2015;206(6):492-500.
 86. Chang WC, Kwong VW, Chan GH, Jim OT, Lau ES, Hui CL, et al. Prediction of functional remission in first-episode psychosis: 12-month follow-up of the randomized-controlled trial on extended early intervention in Hong Kong. *Schizophr Res*. 2016;173(1-2):79-83.
 87. Chang WC, Kwong VVY, Lau ESK, So HC, Wong CSM, Chan GHK, et al. Sustainability of treatment effect of a 3-year early intervention programme for first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2017;211(1):37-44.

88. Chang WC, Kwong VW, Chan GH, Jim OT, Lau ES, Hui CL, et al. Prediction of motivational impairment: 12-month follow-up of the randomized-controlled trial on extended early intervention for first-episode psychosis. *Eur Psychiatry*. 2017;41:37-41.
89. Liffick E, Mehdiyou N, Vohs JL, Francis MM, Breier A. Utilization and Cost of Health Care Services During the First Episode of Psychosis. *Psychiatr Serv*. 2017;68(2):131-6.
90. Malla A, Joober R, Iyer S, Norman R, Schmitz N, Brown T, et al. Comparing three-year extension of early intervention service to regular care following two years of early intervention service in first-episode psychosis: a randomized single blind clinical trial. *World Psychiatry*. 2017;16(3):278-86.
91. Albert N, Melau M, Jensen H, Emborg C, Jepsen JR, Fagerlund B, et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ*. 2017;356:i6681.
92. Chan SKW, Chan SWY, Pang HH, Yan KK, Hui CLM, Chang WC, et al. Association of an Early Intervention Service for Psychosis With Suicide Rate Among Patients With First-Episode Schizophrenia-Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(5):458-64.
93. Chang WC, Kwong VWY, Or Chi Fai P, Lau ESK, Chan GHK, Jim OTT, et al. Motivational impairment predicts functional remission in first-episode psychosis: 3-Year follow-up of the randomized controlled trial on extended early intervention. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(12):1194-201.
94. Nishida A, Ando S, Yamasaki S, Koike S, Ichihashi K, Miyakoshi Y, et al. A randomized controlled trial of comprehensive early intervention care in patients with first-episode psychosis in Japan: 1.5-year outcomes from the J-CAP study. *J Psychiatr Res*. 2018;102:136-41.
95. Lutgens D, Joober R, Iyer S, Lepage M, Norman R, Schmitz N, et al. Progress of negative symptoms over the initial 5 years of a first episode of psychosis. *Psychol Med*. 2019;49(1):66-74.
96. Iyer SN, Mustafa SS, Abadi S, Joober R, Abdel-Baki A, Jarvis E, et al. Patient satisfaction with random assignment to extended early intervention for psychosis vs regular care: Relationship with service engagement. *Early Interv Psychiatry*. 2021;15(3):746-50.
97. Groff M, Latimer E, Joober R, Iyer SN, Schmitz N, Abadi S, et al. Economic Evaluation of Extended Early Intervention Service vs Regular Care Following 2 Years of Early Intervention: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Schizophr Bull*. 2021;47(2):465-73.
98. Kam CTK, Chang WC, Kwong VWY, Lau ESK, Chan GHK, Jim OTT, et al. Patterns and predictors of trajectories for subjective quality of life in patients with early psychosis: Three-year follow-up of the randomized controlled trial on extended early intervention. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021;55(10):983-92.
99. Sediqzadah S, Portnoy A, Kim JJ, Keshavan M, Pandya A. Cost-Effectiveness of Early Intervention in Psychosis: A Modeling Study. *Psychiatr Serv*. 2022;appips202100161.
100. Albert N, Melau M, Jensen H, Hastrup LH, Hjorthøj C, Nordentoft M. The effect of duration of untreated psychosis and treatment delay on the outcomes of prolonged early intervention in psychotic disorders. *NPJ Schizophr*. 2017;3(1):34.
101. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA, editor(s). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins, JP, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 (updated March 2011). 2011.
102. Mihalopoulos C, McGorry PD, Carter RC. Is phase-specific, community-oriented treatment of early psychosis an economically viable method of improving outcome?

- Acta Psychiatr Scand. 1999;100(1):47-55.
103. Tarricone R, Gerzeli S, Montanelli R, Frattura L, Percudani M, Racagni G. Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy. The GISIES study. Interdisciplinary Study Group on the Economic Impact of Schizophrenia. *Health Policy*. 2000;51(1):1-18.
 104. Tiffin PA, Hudson S. An Early Intervention in Psychosis Service for adolescents. *Early Intervention in Psychiatry*. 2007;1(2):212-8.
 105. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*. 2007;4(3):97-107.
 106. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*. 1993(22):39-44.
 107. Kozloff N, Foussias G, Durbin J, Sockalingam S, Addington J, Addington D, et al. Early Psychosis Intervention-Spreading Evidence-based Treatment (EPI-SET): protocol for an effectiveness-implementation study of a structured model of care for psychosis in youth and emerging adults. *BMJ Open*. 2020;10(6):e034280.
 108. Ballageer T, Malla A, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(8):782-9.
 109. Kao YC, Liu YP. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2010;10:63.
 110. Veru F, Jordan G, Joober R, Malla A, Iyer S. Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms. *Schizophr Res*. 2016;174(1-3):183-8.
 111. Molina-Garcia M, Fraguas D, Del Rey-Mejias A, Mezquida G, Sanchez-Torres AM, Amoretti S, et al. The Role of Premorbid IQ and Age of Onset as Useful Predictors of Clinical, Functional Outcomes, and Recovery of Individuals with a First Episode of Psychosis. *J Clin Med*. 2021;10(11).
 112. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD004718.
 113. Mendelson T, Eaton WW. Recent advances in the prevention of mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(4):325-39.
 114. Joa I, Johannessen JO, Auestad B, Friis S, McGlashan T, Melle I, et al. The key to reducing duration of untreated first psychosis: information campaigns. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):466-72.
 115. Chang WC, Tang JY, Hui CL, Lam MM, Wong GH, Chan SK, et al. Duration of untreated psychosis: relationship with baseline characteristics and three-year outcome in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2012;198(3):360-5.
 116. Kvig EI, Brinchmann B, Moe C, Nilssen S, Larsen TK, Sørgaard K. Geographical accessibility and duration of untreated psychosis: distance as a determinant of treatment delay. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):176.
 117. Davidson L, McGlashan TH. The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 1997;42(1):34-43.
 118. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2014;29(7):449-55.
 119. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4 Suppl):81-90.
 120. Aceituno D, Vera N, Prina AM, McCrone P. Cost-effectiveness of early intervention in psychosis: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*. 2019;215(1):388-94.
 121. Krol M, Papenburg J, Koopmanschap M, Brouwer W. Do productivity costs matter?: the impact of including productivity costs on the incremental costs of interventions

- targeted at depressive disorders. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(7):601-19.
122. Donabedian A. The Quality of Care: How Can It Be Assessed? *JAMA*. 1988;260(12):1743-8.
 123. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, le Quach P, et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):762-71.
 124. Nossel I, Wall MM, Scodes J, Marino LA, Zilkha S, Bello I, et al. Results of a Coordinated Specialty Care Program for Early Psychosis and Predictors of Outcomes. *Psychiatr Serv*. 2018;69(8):863-70.
 125. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Øhlenschlaeger J, Le Quach P, et al. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. *Br J Psychiatry*. 2007;191:s140-s6.
 126. Turner MA, Boden JM, Smith-Hamel C, Mulder RT. Outcomes for 236 patients from a 2-year early intervention in psychosis service. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(2):129-37.
 127. Setién-Suero E, Neergaard K, Ortiz-García de la Foz V, Suárez-Pinilla P, Martínez-García O, Crespo-Facorro B, et al. Stopping cannabis use benefits outcome in psychosis: findings from 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;140(4):349-59.
 128. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28-37.
 129. Aas IH. Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF). *Ann Gen Psychiatry*. 2011;10:2.
 130. Goldman HH, Skodol AE, Lave TR. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am J Psychiatry*. 1992;149(9):1148-56.
 131. Goodman SH, Sewell DR, Cooley EL, Leavitt N. Assessing levels of adaptive functioning: the Role Functioning Scale. *Community Ment Health J*. 1993;29(2):119-31.
 132. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004;68(2-3):283-97.
 133. Strauss JS, Carpenter WT, Jr. The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;27(6):739-46.
 134. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(4):323-9.
 135. Juckel G, Schaub D, Fuchs N, Naumann U, Uhl I, Witthaus H, et al. Validation of the Personal and Social Performance (PSP) Scale in a German sample of acutely ill patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;104(1-3):287-93.
 136. World Health Organization. WHOQOL: Measuring Quality of Life [Disponible en: <https://www.who.int/tools/whoqol>].
 137. Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT, Jr. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*. 1984;10(3):388-98.
 138. Addington D, Noel V, Landers M, Bond GR. Reliability and Feasibility of the First-Episode Psychosis Services Fidelity Scale-Revised for Remote Assessment. *Psychiatr Serv*. 2020;71(12):1245-51.
 139. Alvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Cotton S, Wade D, Gee D, Pearce T, et al. Predictors of adherence to cognitive-behavioural therapy in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*. 2009;54(10):710-8.
 140. Anderson KK, Fuhrer R, Schmitz N, Malla AK. Determinants of negative pathways

- to care and their impact on service disengagement in first-episode psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48(1):125-36.
141. Anderson KK, Norman R, MacDougall A, Edwards J, Palaniyappan L, Lau C, et al. Effectiveness of Early Psychosis Intervention: Comparison of Service Users and Nonusers in Population-Based Health Administrative Data. *Am J Psychiatry.* 2018;175(5):443-52.
 142. Birchwood M, Lester H, McCarthy L, Jones P, Fowler D, Amos T, et al. The UK national evaluation of the development and impact of Early Intervention Services (the National EDEN studies): study rationale, design and baseline characteristics. *Early Interv Psychiatry.* 2014;8(1):59-67.
 143. Bond GR, Drake RE, Luciano A. Employment and educational outcomes in early intervention programmes for early psychosis: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2015;24(5):446-57.
 144. Breitborde NJ, Bell EK, Dawley D, Woolverton C, Ceaser A, Waters AC, et al. The Early Psychosis Intervention Center (EPICENTER): development and six-month outcomes of an American first-episode psychosis clinical service. *BMC Psychiatry.* 2015;15:266.
 145. Breitborde NJK, Moe AM, Woolverton C, Harrison-Monroe P, Bell EK. An uncontrolled trial of multi-component care for first-episode psychosis: Effects on social cognition. *Early Interv Psychiatry.* 2018;12(3):464-8.
 146. Breitborde NJK, Guirgis H, Stearns W, Carpenter KM, Lteif G, Pine JG, et al. The Ohio State University Early Psychosis Intervention Center (EPICENTER) step-based care programme for individuals at clinical high risk for psychosis: study protocol for an observational study. *BMJ Open.* 2020;10(1):e034031.
 147. Browne J, Penn DL, Meyer-Kalos PS, Mueser KT, Estroff SE, Brunette MF, et al. Psychological well-being and mental health recovery in the NIMH RAISE early treatment program. *Schizophr Res.* 2017;185:167-72.
 148. Clarke AM, McLaughlin P, Staunton J, Kerins K, Power B, Kearney K, et al. Retrospective study of first episode psychosis in the Dublin Southwest Mental Health Service: demographics, clinical profile and service evaluation of treatment. *Ir J Psychol Med.* 2019;36(4):249-58.
 149. Cocchi A, Mapelli V, Meneghelli A, Preti A. Cost-effectiveness of treating first-episode psychosis: five-year follow-up results from an Italian early intervention programme. *Early Interv Psychiatry.* 2011;5(3):203-11.
 150. Conus P, Lambert M, Cotton S, Bonsack C, McGorry PD, Schimmelmann BG. Rate and predictors of service disengagement in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *Schizophr Res.* 2010;118(1-3):256-63.
 151. Cullberg J, Mattsson M, Levander S, Holmqvist R, Tomsmark L, Elingfors C, et al. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish "Parachute Project" and two comparison groups. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(4):274-81.
 152. Doyle R, Turner N, Fanning F, Brennan D, Renwick L, Lawlor E, et al. First-episode psychosis and disengagement from treatment: a systematic review. *Psychiatr Serv.* 2014;65(5):603-11.
 153. Durbin J, Selick A, Langill G, Cheng C, Archie S, Butt S, et al. Using Fidelity Measurement to Assess Quality of Early Psychosis Intervention Services in Ontario. *Psychiatr Serv.* 2019;70(9):840-4.
 154. Friis S, Vaglum P, Haahr U, Johannessen JO, Larsen TK, Melle I, et al. Effect of an early detection programme on duration of untreated psychosis: part of the Scandinavian TIPS study. *Br J Psychiatry Suppl.* 2005;48:s29-32.
 155. Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M, Wade D, Crisp K, Newman B, et al.

- Family outcomes from a randomized control trial of relapse prevention therapy in first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):475-83.
156. Goldberg K, Norman R, Hoch JS, Schmitz N, Windell D, Brown N, et al. Impact of a specialized early intervention service for psychotic disorders on patient characteristics, service use, and hospital costs in a defined catchment area. *Can J Psychiatry*. 2006;51(14):895-903.
 157. Hastrup LH, Kronborg C, Bertelsen M, Jeppesen P, Jorgensen P, Petersen L, et al. Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). *Br J Psychiatry*. 2013;202(1):35-41.
 158. Joa I, Bjornestad J, Johannessen JO, Langeveld J, Stain HJ, Weibell M, et al. Early Detection of Ultra High Risk for Psychosis in a Norwegian Catchment Area: The Two Year Follow-Up of the Prevention of Psychosis Study. *Front Psychiatry*. 2021;12:573905.
 159. Lalevic G, Scriven M, O'Brien S. Early intervention in psychosis in the North Lee Mental Health Services programme: a 5-year review. *Ir J Psychol Med*. 2019;36(4):271-7.
 160. Lambert M, Schöttle D, Sengutta M, Ruppelt F, Rohenkohl A, Luedecke D, et al. Early detection and integrated care for adolescents and young adults with severe psychotic disorders: rationales and design of the Integrated Care in Early Psychosis Study (ACCESS III). *Early Interv Psychiatry*. 2018;12(1):96-106.
 161. Larsen TK, Melle I, Auestad B, Haahr U, Joa I, Johannessen JO, et al. Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. *Psychol Med*. 2011;41(7):1461-9.
 162. Lau KW, Chan SKW, Hui CLM, Lee EHM, Chang WC, Chong CS, et al. Rates and predictors of disengagement of patients with first-episode psychosis from the early intervention service for psychosis service (EASY) covering 15 to 64 years of age in Hong Kong. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(3):398-404.
 163. Lecomte T, Spidel A, Leclerc C, MacEwan GW, Greaves C, Bentall RP. Predictors and profiles of treatment non-adherence and engagement in services problems in early psychosis. *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):295-302.
 164. Maraj A, Veru F, Morrison L, Joobar R, Malla A, Iyer S, et al. Disengagement in immigrant groups receiving services for a first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2018;193:399-405.
 165. Mayoral-van Son J, Juncal-Ruiz M, Ortiz-García de la Foz V, Cantarero-Prieto D, Blázquez-Fernández C, Paz-Zulueta M, et al. Understanding the direct and indirect costs of a first episode of psychosis program: Insights from PAFIP of Cantabria, Spain, during the first year of intervention. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(5):1182-90.
 166. McCrone P, Craig TK, Power P, Garety PA. Cost-effectiveness of an early intervention service for people with psychosis. *Br J Psychiatry*. 2010;196(5):377-82.
 167. Mueser KT, Meyer-Kalos PS, Glynn SM, Lynde DW, Robinson DG, Gingerich S, et al. Implementation and fidelity assessment of the NAVIGATE treatment program for first episode psychosis in a multi-site study. *Schizophr Res*. 2019;204:271-81.
 168. Norman RMG, MacDougall A, Manchanda R, Harricharan R. An examination of components of recovery after five years of treatment in an early intervention program for psychosis. *Schizophr Res*. 2018;195:469-74.
 169. Phillips LJ, Cotton S, Mihalopoulos C, Shih S, Yung AR, Carter R, et al. Cost implications of specific and non-specific treatment for young persons at ultra high risk of developing a first episode of psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2009;3(1):28-34.
 170. Reynolds S, Kim DJ, Brown E, Tindall R, O'Donoghue B. Defining disengagement from mental health services for individuals experiencing first episode psychosis: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2019;54(11):1325-35.
 171. Roe D, Mashiach-Eizenberg M, Garber Epstein P, Yamin A, Hoter Ishay G, Zisman-Ilani Y. Implementation of NAVIGATE for first episode psychosis in Israel: Clients'

- characteristics, program utilization and ratings of change. *Early Interv Psychiatry*. 2021;15(5):1343-8.
172. Rosenheck R, Leslie D, Sint K, Lin H, Robinson DG, Schooler NR, et al. Cost-Effectiveness of Comprehensive, Integrated Care for First Episode Psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Schizophr Bull*. 2016;42(4):896-906.
 173. Secher RG, Hjorthøj CR, Austin SF, Thorup A, Jeppesen P, Mors O, et al. Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):617-26.
 174. Selick A, Langill G, Cheng C, Addington D, Archie S, Butt S, et al. Feasibility and acceptability of a volunteer peer fidelity assessment model in early psychosis intervention programmes in Ontario: Results from a pilot study. *Early Interv Psychiatry*. 2021;15(3):480-5.
 175. Schimmelman BG, Conus P, Schacht M, Mc GP, Lambert M. Predictors of service disengagement in first-admitted adolescents with psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(8):990-9.
 176. Schöttle D, Schimmelman BG, Ruppelt F, Bussopulos A, Frieling M, Nika E, et al. Effectiveness of integrated care including therapeutic assertive community treatment in severe schizophrenia-spectrum and bipolar I disorders: Four-year follow-up of the ACCESS II study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192929.
 177. Stowkowy J, Addington D, Liu L, Hollowell B, Addington J. Predictors of disengagement from treatment in an early psychosis program. *Schizophr Res*. 2012;136(1-3):7-12.
 178. Turner M, Smith-Hamel C, Mulder R. Prediction of twelve-month service disengagement from an early intervention in psychosis service. *Early Intervention in Psychiatry*. 2007;1(3):276-81.
 179. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(10):1785-804.
 180. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 2014;205(2):88-94.
 181. Tang JY-M, Chang W-C, Hui CL-M, Wong GH-Y, Chan SK-W, Lee EH-M, et al. Prospective relationship between duration of untreated psychosis and 13-year clinical outcome: A first-episode psychosis study. *Schizophrenia Research*. 2014;153(1):1-8.
 182. Correll CU, Galling B, Pawar A, Krivko A, Bonetto C, Ruggeri M, et al. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):555-65.
 183. Breitborde NJK, Pine JG, Moe AM. Uncontrolled trial of specialized, multi-component care for individuals with first-episode psychosis: Effects on motivation orientations. *Early Interv Psychiatry*. 2021;15(1):41-6.
 184. Craig TK, Garety P, Power P, Rahaman N, Colbert S, Fornells-Ambrojo M, et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ*. 2004;329(7474):1067.

Anexos

1. Definición de las escalas clínicas de valoración

Durante la realización del presente informe se ha observado heterogeneidad en las escalas de valoración psiquiátrica utilizadas para la evaluación de síntomas psicóticos y depresivos, y la caracterización de la funcionalidad y la calidad de vida. A continuación, se presentan y describen brevemente todas las escalas identificadas.

1.1 Escalas de valoración psiquiátrica

Evaluación de síntomas psicóticos

- Escala **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)** (30). Se trata de una escala de 30 ítems que permite la evaluación de los síntomas positivos (7 ítems), negativos (7 ítems) y de la gravedad de la psicopatología de los pacientes (16 ítems). Cada ítem se puntúa en una escala de siete puntos (1-7 puntos) y una mayor puntuación es indicativa de mayor gravedad. El rango total de puntuación posible es de 30 a 210 puntos, sin embargo, suelen presentarse los resultados de los síntomas positivos, negativos y psicopatología por separado, presentando los dos primeros un rango de puntuación de 7 a 49 puntos y el tercero, de 16 a 112 puntos.
- Escala **Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)** (33). Se trata de una escala que permite evaluar la sintomatología psicótica. Incluye un total de 18 ítems puntuables con entre 1 y 7 puntos, siendo una mayor puntuación indicativa de mayor gravedad. El rango de puntuación puede ser entre 18 y 126 puntos. Algunos estudios presentan resultados con subescalas de BPRS, esto es el uso exclusivo de los ítems dirigidos a la evaluación de síntomas positivos (4 ítems, puntuación total: 4-28 puntos) o los síntomas negativos (4 ítems, puntuación total: 4-28 puntos). Finalmente, se ha identificado en algunas publicaciones, como Mihalopoulos et al 2009 (78), un cambio en el rango de puntuación a 0-6 puntos.
- Escala **Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)** (32). Esta escala permite la evaluación de los síntomas positivos

y se diseñó especialmente para pacientes con esquizofrenia. Se divide en un total de cuatro dominios (alucinaciones, delirios, comportamiento atípico y pensamiento desorganizado) y 34 tipos de síntomas positivos, y para cada dominio los síntomas pueden ser calificados con una puntuación de entre 0 (ausente) y 5 (grave) puntos. El rango de puntuación es de 0 a 170 puntos. Algunas publicaciones presentan solo resultados de la valoración global de cada dominio en la escala 0-5, por lo que la puntuación máxima de la escala es de 20 puntos. Se han identificado también publicaciones que aportan resultados de solo algunos dominios de la escala.

- Escala **Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)** (31). Esta escala permite la evaluación de los síntomas negativos y se diseñó especialmente para pacientes con esquizofrenia. Incluye un total de 6 dominios (expresión emotiva disminuida, alogia, apatía, anhedonia y asocialidad) y 25 síntomas valorables. Los síntomas pueden ser calificados con una puntuación de entre 0 (ausente) y 5 (grave) puntos. El rango de puntuación es de 0 a 125 puntos, aunque algunas publicaciones presentan solo resultados de la valoración global de cada dominio en la escala 0-5, por lo que la puntuación máxima de la escala es de 25 puntos.
- Escala **Clinical Global Impressions Severity Scale (CGI-S)** (128). Presenta un solo ítem evaluable, que es la gravedad del trastorno mental del paciente, y puede ser puntuado entre 1 (sin trastorno mental activo) y 7 (trastorno mental muy grave). Aunque se ha utilizado en la evaluación de sintomatología psicótica, su uso no es recomendable.

Evaluación de síntomas depresivos

- Escala **Calgary Depression Scale (CDS)** (106): permite evaluar la sintomatología depresiva en pacientes con esquizofrenia y sin síntomas negativos asociados. Incluye un total de 9 ítems y la puntuación oscila entre 0 y 27 puntos, siendo una mayor puntuación indicativa de mayor gravedad en la sintomatología depresiva.

1.2 Escalas de valoración funcional

Durante la realización del presente informe, se ha observado heterogeneidad en las escalas de valoración funcional utilizadas para la evaluación de la funcionalidad, el estado global y la calidad de vida. A continuación, se presentan y describen brevemente todas las escalas identificadas.

Evaluación funcional

- Escala **Global Assessment of Functioning (GAF)** (129). Esta escala permite la evaluación del impacto de un trastorno mental en el día a día del paciente (la funcionalidad del paciente). La puntuación máxima posible es 100 puntos. Una mayor puntuación es significativa de un mejor estado general.
- Escala **Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)** (130): Es una escala similar a la escala GAF, pero se centra en evaluar exclusivamente la funcionalidad social y laboral de los pacientes. La puntuación posible oscila entre 0 (estado funcional críticamente limitado) y 100 (funcionamiento óptimo).
- Escala **Role Functioning Scale (RFS)** (131). La escala RFS presenta un total de cuatro dominios: el dominio de productividad laboral, el dominio de vida independiente y cuidado personal, el dominio que evalúa el círculo social inmediato y el dominio que evalúa el círculo social ampliado. La puntuación para cada dominio oscila entre 1 (críticamente limitado) y 7 (óptimo), por lo que la puntuación global de la escala RFS puede ser de entre 4 y 28 puntos.
- Escala **Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)** (132). Se trata de una escala clínica que permite seis dominios cognitivos en los pacientes con esquizofrenia: la memoria verbal, la memoria operativa, la velocidad motora, la fluidez del discurso, la capacidad de razonamiento y solución de problemas y la función ejecutiva. Todos los resultados se comparan con un valor de referencia obtenido y validado en sujetos sanos, obteniéndose unos z-scores, que una vez sumados aportan la calificación final de la escala.
- Escala **Strauss & Carpenter Scale (SCS)** (133). Esta escala tiene como objetivo evaluar el pronóstico de los pacientes con trastornos psicóticos. Comprende un total de 17 ítems puntuados entre 0 y 4 puntos. La suma total de los ítems genera una puntuación total pronóstica de la escala, siendo las puntuaciones más altas indicativas de mejor pronóstico.
- Escala **Personal and Social Performance (PSP) Scale** (134) (135). Esta escala se deriva de la escala SOFAS y su objetivo es evaluar el funcionamiento social y personal de los pacientes con trastornos psicóticos. Para ello, se compone de un total de cuatro dominios (autocuidado, actividad social, relaciones personales y sociales y comportamientos perturbadores y agresivos). Cada dominio se califica entre 0 y 6 puntos (0: disfunción ausente - 6: disfunción muy

grave) y la puntuación se extrapola a un rango de 0 a 100 puntos, siendo 100 puntos la calificación indicativa de mejor funcionalidad.

Evaluación de la calidad de vida

- Escala **World Health Organization Quality of Life** (WHOQOL y WHOQOL-BREF o WHO-QOL26) (136). Se trata de una escala desarrollada por la OMS para medir la calidad de vida, de la que existe la versión completa (también denominada WHOQOL-100) y la versión reducida (WHOQOL-BREF). La escala completa comprende un total de 6 dominios (salud física, salud psicológica, nivel de independencia, relaciones sociales, entorno y espiritualidad/religión/creencias personales) y 24 facetas englobadas en ellos, con cuatro preguntas por faceta, dando lugar a un total de 100 preguntas puntuables entre 1 y 5 puntos. La puntuación global oscila entre 100 y 500 puntos. La escala abreviada comprende un total de 24 ítems clasificados en 4 dominios (salud física, salud psicológica, relaciones sociales y entorno) más dos ítems de calidad de vida global y salud general. Cada ítem puede ser puntuados con entre 1 y 5 puntos, dando una puntuación máxima de 130 puntos. Algunos estudios aportan la puntuación global media de los ítems como puntuación total de la escala y, en este caso, la puntuación final oscila entre 1 y 5 puntos (94).
- Escala **Quality of Life Scale** (QLS) (137). Es una escala que evalúa la calidad de vida considerando la sintomatología y la funcionalidad del paciente. Comprende un total de 21 ítems, evaluables con entre 0 y 7 puntos. La puntuación posible comprende entre 0 y 147 puntos, siendo las mayores puntuaciones indicativas de una mejor calidad de vida.

2. Búsqueda bibliográfica

2.1 Estrategia de la búsqueda bibliográfica

A continuación, se describe la estrategia de búsqueda bibliográfica realizada para cada una de las bases de datos consultadas durante la realización del presente informe.

Medline (PubMed). Fecha de realización: 17.03.2021; fecha de actualización: 17.05.2022.
Resultados: 702

(("psychotic disorders"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizotypal personality disorder"[MeSH Terms] OR "schiz*"[Title] OR "psychosi*"[Title] OR

“psychose”[Title] OR “psychot”[Title] AND (“first episode”[Title/Abstract] OR “first episode”[Title/Abstract] OR “recent onset”[All Fields] OR “untreat”[Title] OR “incipient”[Title] OR “early”[Title] OR “early-onset”[Title/Abstract] OR “premorbid”[Title/Abstract] OR “prodrom”[Title/Abstract] OR “at-risk”[Title/Abstract] OR “ultra-high-risk”[Title/Abstract] OR “early diagnosis”[Title/Abstract] OR “early diagnosis”[MeSH Terms] OR (“early”[Title] AND (“diagnos”[Title] OR “detect”[Title] OR “identif”[Title])) OR “early medical intervention”[MeSH Terms] OR (“earl”[Title] AND “psycho”[Title] AND “prevent”[Title]) OR (“earl”[Title] AND “psycho”[Title] AND “intervent”[Title])) AND (“program development”[MeSH Terms] OR “program evaluation”[MeSH Terms] OR “program”[Title/Abstract] OR “early intervention program”[Title/Abstract] OR “outcome and process assessment, health care”[MeSH Major Topic] OR “Patient Care Team”[MeSH Terms] OR “models, organizational”[MeSH Terms] OR “Fidelity”[Title] OR (“service”[Title] AND (“early psycho”[Title] OR (“first episode”[Title] AND “psycho”[Title])) OR (“Fidelity”[Title] AND (“early psycho”[Title] OR (“first episode”[Title] AND “psycho”[Title])))) AND (“randomized controlled trial”[Publication Type] OR “controlled clinical trial”[Publication Type] OR “clinical trial”[Publication Type] OR “random”[Title] OR “trial”[Title] OR “multicenter study”[Publication Type] OR “double blind method”[MeSH Terms] OR “single blind method”[MeSH Terms] OR (“double”[Title] AND “blind”[Title]) OR (“costs and cost analysis”[MeSH Terms] OR “cost-benefit analysis”[MeSH Terms] OR “cost allocation”[MeSH Terms] OR “cost control”[MeSH Terms] OR “cost”[Title] OR “costs”[Title] OR “econom”[Title] OR (“Observational”[Title] OR “observational study”[Publication Type] OR “Observational Studies as Topic”[MeSH Terms] OR “cohort studies”[MeSH Terms] OR “cohort”[Title] OR “prospective studies”[MeSH Terms] OR “Prospective”[Title] OR “follow up studies”[MeSH Terms] OR “Follow-up”[Title] OR “longitudinal studies”[MeSH Terms] OR “longitud”[Title] OR “multicenter studies as topic”[MeSH Terms] OR “correlation of data”[Title/Abstract] OR “comparative study”[Publication Type] OR “comparative study”[Title])) AND ((english[Filter] OR spanish[Filter]))

Cochrane Library (CENTRAL). Fecha de realización: 18.03.2021; fecha de actualización: 17.05.2022. Resultados: 1017

- #1 MeSH descriptor: [Psychotic Disorders] explode all trees / Hits 3231
- #2 MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees / Hits 7993
- #3 MeSH descriptor: [Schizotypal Personality Disorder] explode all trees / Hits 84
- #4 (schiz* or psychosi* or psychose* or psychot*):ti / Hits 19455
- #5 (OR #1 - #4) / Hits 21873
- #6 (“first-episode” OR “first episode” OR “recent onset” OR “early-onset” OR premorbid OR prodrom* OR “at-risk” OR “ultra-high-risk” OR “early diagnosis”):ti,ab,kw / Hits 265947
- #7 (untreat* OR incipient*):ti / Hits 3194
- #8 MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees / Hits 2008
- #9 ((early AND (diagnos* or detect* or identif*)):ti / Hits 1785
- #10 MeSH descriptor: [Early Medical Intervention] explode all trees / Hits 426
- #11 (earl* AND psycho* AND (prevent* or intervent*)):ti / Hits 331
- #12 (OR #6 - #11)
- #13 MeSH descriptor: [Program Development] explode all trees / Hits 744
- #14 MeSH descriptor: [Program Evaluation] explode all trees / Hits 6506
- #15 (program* or (“early intervention” NEAR program*)):ti,ab,kw / Hits 138751
- #16 MeSH descriptor: [Outcome and Process Assessment, Health Care] explode all trees / Hits 162401
- #17 MeSH descriptor: [Patient Care Team] explode all trees / Hits 1796
- #18 MeSH descriptor: [Models, Organizational] explode all trees / Hits 180

#19 (OR #13 - #18) / Hits 287168

#20 (AND #5, #12, #19) / Hits 1017

Scopus. Fecha de realización: 18.03.2021; fecha de actualización: 17.05.2022.
Resultados: 506

(TITLE(schiz* OR psychosi* OR psychose* OR psychot*) AND TITLE-ABS((first W/2 episode) OR ("recent" W/2 onset) OR untreat* OR Incipient OR (earl* W/2 (onset OR episode* OR diagnos* OR intervent* OR prevent* OR detect*)) OR premorbi* OR prodrom* OR (at W/1 risk) OR (ultra W/1 high W/1 risk*)) AND TITLE(program* OR servic* OR specialized OR specialized OR unit OR units OR fidelity)) AND ((TITLE-ABS ((systematic AND (review* OR overview*)) OR metaanaly* OR meta-analy*)) OR (TITLE-ABS (trial* OR random* OR (double W/2 blind) OR (single W/2 blind))) OR (TITLE-ABS (trial* OR random* OR (double W/2 blind) OR (single W/2 blind))) OR (TITLE-ABS (cost* OR econom*) OR TITLE-ABS (observational OR cohort OR prospective OR "Follow-up" OR longitudin* OR multicent* OR comparative)))

Web of Science. Fecha de realización: 19.03.2021; fecha de actualización: 17.05.2022.
Resultados: 419

#1 TI=((schiz* OR psychosi* OR psychose* OR psychot*)) / Results 232002

#2 TI=((program* OR servic* OR specialized OR specialized OR unit OR units OR fidelity)) / Results 1140921

#3 TI=((first NEAR/2 episode) OR ("recent" NEAR/2 onset) OR untreat* OR Incipient OR (earl* NEAR/2 (onset OR episode* OR diagnos* OR intervent* OR prevent* OR detect*)) OR premorbi* OR prodrom* OR (at NEAR/1 risk) OR (ultra NEAR/1 high NEAR/1 risk*)) / Results 154151

#4 #1 AND #2 AND #3 / Results 1079

#5 TS=((systematic AND (review* OR overview*)) OR metaanaly* OR meta-analy*) / Results 724218

#6 TS=(trial* OR random* OR (double NEAR/2 blind) OR (single NEAR/2 blind) OR trial* OR random* OR (double NEAR/2 blind) OR (single NEAR/2 blind)) / Results 3982633

#7 TS=(cost* OR econom* OR observational OR cohort OR prospective OR "Follow-up" OR longitudin* OR multicent* OR comparative) / Results 12318671

#8 #5 OR #6 OR #7 / Results 15359902

#9 #4 AND #8 / Results 421

#10 #8 AND #9 / Results 406

Epistemonikos. Fecha de realización: 19.03.2021; fecha de actualización: 17.05.2022.
Resultados: 87

(title:(title:(schiz* OR psychosi* OR psychose* OR psychot*) OR abstract:(schiz* OR psychosi* OR psychose* OR psychot*)) AND title:(program* OR servic* OR specialized OR specialized OR unit OR units OR fidelity) AND title:(first AND episode) OR ("recent" AND onset) OR untreat* OR Incipient OR (earl* AND (onset OR episode* OR diagnos* OR intervent* OR prevent* OR detect*)) OR premorbi* OR prodrom* OR (at AND risk) OR (ultra AND high AND risk*))) OR abstract:(title:(schiz* OR psychosi* OR psychose* OR psychot*) OR abstract:(schiz* OR psychosi* OR psychose* OR psychot*)) AND title:(program* OR servic* OR specialized OR specialized OR unit OR units OR fidelity) AND title:(first AND episode) OR ("recent" AND onset) OR untreat* OR Incipient OR (earl* AND (onset OR episode* OR diagnos* OR intervent* OR prevent* OR detect*)) OR premorbi* OR prodrom* OR (at AND risk) OR (ultra AND high AND risk*)))))

PsycInfo (ProQuest). Fecha de realización: 18.03.2021; fecha de actualización: 17.05.2022. Resultados: 200

#S1 MAINSUBJECT.EXACT("Psychiatric Symptoms") OR MAINSUBJECT.EXACT.EXPLODE("Schizophrenia") OR MAINSUBJECT.EXACT("Schizotypal Personality Disorder") / Hits 112243

#S2 ti(schiz* OR psychosi* OR psychose* OR psychot*) / Hits 36183

#S3 tiab((first W/2 episode) OR ("recent" W/2 onset) OR untreat* OR Incipient OR (earl* W/2 (onset OR episode* OR diagnos* OR intervent* OR prevent* OR detect*)) OR premorbi* OR prodrom* OR (at W/1 risk) OR (ultra W/1 high W/1 risk*)) / Hits 22551

#S4 MAINSUBJECT.EXACT("Diagnosis") / Hits 50146

#S5 MAINSUBJECT.EXACT("Early Intervention") / Hits 11884

#S6 MAINSUBJECT.EXACT("Program Development") OR MAINSUBJECT.EXACT("Program Evaluation") / Hits 34447

#S7 ti(program* OR servic* OR specialized OR specialized OR unit OR units OR fidelity) / Hits 168353

#S8 (S1 OR S2) AND (S3 OR S4 OR S5) AND (S6 OR S7) / Hits 200

2.2 Publicaciones excluidas tras lectura a texto completo

A continuación, se presenta la **Tabla A1**, que lista las 374 publicaciones obtenidas en la estrategia de búsqueda bibliográfica que fueron excluidas por no cumplir uno o más criterios de inclusión en la fase de elegibilidad a texto completo. La **Tabla A1** presenta la referencia completa de cada publicación, junto con el motivo de exclusión tras la lectura a texto completo.

Tabla A1. Listado completo de las publicaciones excluidas de la síntesis de la evidencia tras su lectura a texto completo, junto con el motivo de su exclusión. *TAU: atención convencional (de las siglas en inglés *treatment as usual*).

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
1	Abdel-Baki, A.; Létourneau, G.; Morin, C.; et al. Resumption of work or studies after first-episode psychosis: the impact of vocational case management. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2013, 7(4): 391–398.	Comparador	No comparador TAU
2	Abdel-Baki, A.; Ouellet-Plamondon, C.; Salvat, E.; et al. Symptomatic and functional outcomes of substance use disorder persistence 2 years after admission to a first-episode psychosis program. <i>Psychiatry Res</i> 2017, 247: 113-119.	Comparador	No comparador TAU
3	Abdin, E.; Chong, S. A.; Vaingankar, J. A.; et al. Trajectories of positive, negative and general psychopathology symptoms in first episode psychosis and their relationship with functioning over a 2-year follow-up period. <i>PLOS ONE</i> 2017, 12(11): e0187141.	Comparador	No comparador TAU
4	Aceituno, D.; Mena, C.; Vera, N.; et al. Implementation of early psychosis services in Latin America: A scoping review. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 15(5): 1104-1114.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
5	Addington, D.; Addington, M. D. J.; Patten, S. Relapse rates in an early psychosis treatment service. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2007, 115(2): 126-131.	Comparador	No comparador TAU
6	Addington, D.; Norman, R.; Adair, C. E.; et al. A comparison of early psychosis treatment services using consensus and evidence-based performance measures: moving towards setting standards. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2009, 3(4): 274-281.	Intervención	No programa de ITP
7	Addington, D.; McKenzie, E.; Wang, J. L. Validity of hospital admission as an outcome measure of services for first-episode psychosis. <i>Psychiatr Serv</i> 2012, 63(3): 280-282.	Comparador	No comparador TAU
8	Addington, D.; McKenzie, E.; Norman, R.; et al. Essential evidence-based components of first-episode psychosis services. <i>Psychiatr Serv</i> 2013, 64(5): 452-457.	Diseño	Diseño del estudio
9	Addington, D.; Patten, S. B.; McKenzie, E.; et al. Relationship between relapse and hospitalization in first-episode psychosis. <i>Psychiatr Serv</i> 2013, 64(8): 796-799.	Intervención	No programa de ITP
10	Addington, D.; Norman, R.; Bond, G. R.; et al. Development and Testing of the First-Episode Psychosis Services Fidelity Scale. <i>Psychiatr Serv</i> 2016, 67(9): 1023-1025.	Diseño	Diseño del estudio
11	Addington, D.; Noel, V.; Landers, M.; et al. Reliability and Feasibility of the First-Episode Psychosis Services Fidelity Scale-Revised for Remote Assessment. <i>Psychiatr Serv</i> 2020, 71(12): 1245-1251.	Comparador	No comparador TAU
12	Addington, J.; McCleery, A.; Addington, D. Three-year outcome of family work in an early psychosis program. <i>Schizophr Res</i> 2005, 79(1): 107-116.	Comparador	No comparador TAU
13	Addington, J.; Addington, D. Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2007, 115(4): 304-309.	Comparador	No comparador TAU
14	Addington, J.; Addington, D. Outcome after discharge from an early psychosis program. <i>Schizophr Res</i> 2008, 106(2-3): 363-368.	Comparador	No comparador TAU
15	Addington, J.; Addington, D. Three-year outcome of treatment in an early psychosis program. <i>Can J Psychiatry</i> 2009, 54(9): 626-630.	Comparador	No comparador TAU
16	Addington, J.; Cornblatt, B.A.; Cadenhead, K.S.; et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. <i>Am. J. Psychiatry</i> 2011, 168(8): 800-805.	Comparador	No comparador TAU
17	Addington, J.; Cadenhead, K. S.; Cornblatt, B. A.; et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): overview and recruitment. <i>Schizophr Res</i> 2012, 142 (1-3): 77-82.	Diseño	Tipo de publicación
18	Ajnakina, O.; Morgan, C.; Gayer-Anderson, C.; et al. Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retrospective survey of a large UK mental health programme. <i>BMC Psychiatry</i> 2017, 17(1): 308.	Diseño	Diseño del estudio
19	Alameda, L.; Golay, P.; Baumann, P.; et al. Assertive outreach for "difficult to engage" patients: A useful tool for a subgroup of patients in specialized early psychosis intervention programs. <i>Psychiatry Res</i> 2016, 239: 212-219.	Comparador	No comparador TAU

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
20	Albert, N.; Glenthøj, L. B.; Hjorthøj, C; et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder within an established specialized early intervention service. A randomized clinical trial of prolonged integrated treatment vs standard treatment - The OPUS II trial. <i>Early Int Psych</i> 2016, 10(S1): 62-117.	Diseño	Tipo de publicación
21	Álvarez-Jiménez, M.; Wade, D.; Cotton, S.; et al. Enhancing treatment fidelity in psychotherapy research: novel approach to measure the components of cognitive behavioural therapy for relapse prevention in first-episode psychosis. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2008, 42(12): 1013-1020.	Comparador	No comparador TAU
22	Álvarez-Jiménez, M.; Parker, A. G.; Hetrick, S. E.; et al. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. <i>Schizophr Bull</i> 2011, 37(3): 619-630.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
23	Álvarez-Jiménez, M.; Gleeson, J. F.; Henry, L. P.; et al. Road to full recovery: longitudinal relationship between symptomatic remission and psychosocial recovery in first-episode psychosis over 7.5 years. <i>Psychol Med</i> 2012, 42(3): 595-606.	Comparador	No comparador TAU
24	Álvarez-Jiménez, M.; Bendall, S.; Koval, P; et al. HORIZONS trial: protocol for a randomised controlled trial of a moderated online social therapy to maintain treatment effects from first-episode psychosis services. <i>BMJ Open</i> 2019, 9(2): e024104.	Diseño	Tipo de publicación
25	Álvarez-Jiménez, M.; Koval, P.; Schmaal, L.; et al. The Horizons project: a randomized controlled trial of a novel online social therapy to maintain treatment effects from specialist first-episode psychosis services. <i>World Psychiatry</i> 2021, 20(2): 233-243.	Intervención	No programa de ITP
26	Amos, A. Assessing the cost of early intervention in psychosis: a systematic review. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2012, 46(8): 719-734.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
27	Anderson, K. K.; Fuhrer, R.; Schmitz, N.; et al. Determinants of negative pathways to care and their impact on service disengagement in first-episode psychosis. <i>Soc Psychiatr Epidemiol</i> 2013, 48(1): 125-136.	Comparador	No comparador TAU
28	Anderson, K. K.; Norman, R.; MacDougall, A. G.; et al. Disparities in Access to Early Psychosis Intervention Services: Comparison of Service Users and Nonusers in Health Administrative Data. <i>Can J Psychiatry</i> 2018, 63(6): 395-403	Población	Edad pacientes
29	Anderson, K. K.; Norman, R.; MacDougall, A.; et al. Effectiveness of Early Psychosis Intervention: Comparison of Service Users and Nonusers in Population-Based Health Administrative Data. <i>Am J Psychiatry</i> 2018, 175(5): 443-452.	Población	Edad pacientes
30	Anderson, K. K.; Norman, R.; MacDougall, A. G.; et al. Estimating the incidence of first-episode psychosis using population-based health administrative data to inform early psychosis intervention services. <i>Psychol Med</i> 2019, 49(12): 2091-2099.	Diseño	Diseño del estudio

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
31	Ando, S.; Nishida, A.; Koike, S.; et al. Comprehensive early intervention for patients with first-episode psychosis in Japan (J-CAP): nine-month follow-up of randomized controlled trial. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2014, 8(S1): 63-168.	Diseño	Tipo de publicación
32	Arango, C.; Mayoral, M. Long-term effects of an intervention for adolescents with early onset psychosis and their families. The Piensa Program. <i>Early Interv Psych</i> 2018, 12(S1): 3-49.	Diseño	Tipo de publicación
33	Archie, S.; Hamilton Wilson, J.; Psychotic disorders clinic and first-episode psychosis: a program evaluation. <i>Can J Psych</i> 2005, 50(1): 46-51.	Comparador	No comparador TAU
34	Austin, S. F.; Mors, O.; Budtz-Jørgensen, E.; et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort. <i>Schizophr Res</i> 2015, 168(1-2): 84-91.	Comparador	No comparador TAU
35	Azzali, S.; Pelizza, L.; Scazza, I.; et al. Examining subjective experience of aberrant salience in young individuals at ultra-high risk (UHR) of psychosis: A 1-year longitudinal study. <i>Schizophr Res</i> 2022, 241: 52-58.	Comparador	No comparador TAU
36	Barbeito, S.; Vega, P.; Ruiz de Azua, S.; et al. Integrated treatment of first episode psychosis with online training (e-learning): study protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials</i> 2014, 15: 416.	Diseño	Diseño del estudio
37	Bargiota, S. I.; Bozikas, V. P.; Garyfallos, G.; et al. Early intervention services in Greece: Time to focus on people at high risk. <i>Psychiatriki</i> 2018, 29(1): 58-63.	Diseño	Diseño del estudio
38	Baumann, P. S.; Crespi, S., Marion-Veyron, R.; et al. Treatment and early intervention in psychosis program (TIPP-Lausanne): Implementation of an early intervention programme for psychosis in Switzerland. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2013, 7(3): 322-328.	Diseño	Diseño del estudio
39	Bechdolf, A.; Wagner, M.; Veith, V.; et al. Randomized controlled multicentre trial of cognitive behaviour therapy in the early initial prodromal state: effects on social adjustment post treatment. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2007, 1(1): 71-78.	Comparador	No comparador TAU
40	Beck, K.; Andreou, C.; Studerus, E.; et al. Clinical and functional long-term outcome of patients at clinical high risk (CHR) for psychosis without transition to psychosis: A systematic review. <i>Schizophr Res</i> 2019, 210: 39-47.	Intervención	No programa de ITP
41	Becker, M.; Correll, C.U.; Galling, B. Maintenance of effects after discontinuation of early intervention services for psychosis: Systematic review and meta-analysis. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2019 [conference abstract]	Diseño	Tipo de publicación
42	Behan, C.; Masterson, S.; Clarke, M. Systematic review of the evidence for service models delivering early intervention in psychosis outside the stand-alone centre. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2017, 11(1): 3-13.	Población	Edad pacientes
43	Bell, M. D.; Corbera, S.; Johannesen, J. K.; et al. Social cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia: are there subtypes with distinct functional correlates? <i>Schizophr Bull</i> 2013, 39(1): 186-196.	Intervención	No programa de ITP
44	Bergh, S.; Hjorthøj, C.; Sørensen, H. J.; et al. Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study. <i>Schizophr Res</i> 2016, 175(1-3): 57-63.	Población	Edad pacientes

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
45	Bergström, T.; Seikkula, J.; Alakare, B.; et al. The family-oriented open dialogue approach in the treatment of first-episode psychosis: Nineteen-year outcomes. <i>Psychiatry Res</i> 2018, 270: 168-175.	Población	Edad pacientes
46	Bertelsen, M.; Jeppesen, P.; Petersen, L.; et al. Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. <i>Br J Psych</i> 2007, 51:s140-s146.	Población	Edad pacientes
47	Bertelsen, M.; Jeppesen, P.; Petersen, L.; et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. <i>Arch Gen Psych</i> 2008, 65(7): 762-771.	Población	Edad pacientes
48	Bhullar, G.; Norman, R. M. G., Klar, N.; et al. Untreated illness and recovery in clients of an early psychosis intervention program: a 10-year prospective cohort study. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2018, 53(2): 171-182.	Comparador	No comparador TAU
49	Bighelli, I.; Rodolico, A.; García-Mieres, H.; et al. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry</i> 2021, 8(11): 969-980.	Diseño	Tipo de publicación
50	Birchwood, M.; Todd, P.; Jackson, C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. <i>Br J Psychiatry Suppl.</i> 1998, 172(33): 53-59.	Diseño	Año de publicación
51	Birchwood, M.; Lester, H.; McCarthy, L.; et al. The UK national evaluation of the development and impact of Early Intervention Services (the National EDEN studies): study rationale, design and baseline characteristics. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2014, 8(1): 59-67.	Diseño	Diseño del estudio
52	Bird, V.; Premkumar, P.; Kendall, T.; et al. Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. <i>Br J Psychiatry</i> 2010, 197(5): 350-356.	Población	Edad pacientes
53	Bodén, R.; Sundström, J.; Lindström, E.; et al. Five-year outcome of first-episode psychosis before and after the implementation of a modified assertive community treatment programme. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2010, 45(6): 665-674.	Población	Edad pacientes
54	Bond, G.; Drake, R. E.; Luciano, A. Employment and educational outcomes in early intervention programmes for early psychosis: a systematic review. <i>Epidemiol Psychiatr Sci</i> 2015, 24(5): 446-457.	Población	Edad pacientes
55	Boonstra, N.; Klaassen, R.; Sytema, S.; et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms -- A systematic review and meta-analysis of individual patient data. <i>Schizophr Res</i> 2012, 142(1-3): 12-19.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
56	Bornheimer, L. A. Suicidal ideation in first-episode psychosis (FEP): Examination of symptoms of depression and psychosis among individuals in an early phase of treatment. <i>Suicide Life Threat Behav</i> 2019, 49(2): 423-431.	Comparador	No comparador TAU

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
57	Bornheimer, L. A.; Wojtalik, J. A.; Li, J.; et al. Suicidal ideation in first-episode psychosis: Considerations for depression, positive symptoms, clinical insight, and cognition. <i>Schizophr Res</i> 2021, 228: 298-304.	Comparador	No comparador TAU
58	Bosnjak Kuharic, D.; Kekin, I.; Hew, J.; et al. Interventions for prodromal stage of psychosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2019, 2019(11): CD012236.	Intervención	No programa de ITP
59	Brandizzi, M.; Valmaggia, L.; Byrne, M.; et al. Predictors of functional outcome in individuals at high clinical risk for psychosis at six years follow-up. <i>J Psychiatr Res</i> 2015, 65: 115-123.	Comparador	No comparador TAU
60	Breitborde, N. J. K.; Bell, E. K.; Dawley, D.; et al. The Early Psychosis Intervention Center (EPICENTER): development and six-month outcomes of an American first-episode psychosis clinical service. <i>BMC Psychiatry</i> 2015, 15: 266.	Comparador	No comparador TAU
61	Breitborde, N. J. K.; Moe, A. M.; Woolverton, C.; et al. An uncontrolled trial of multi-component care for first-episode psychosis: Effects on social cognition. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018, 12(3): 464-468.	Intervención	No programa de ITP
62	Breitborde, N. J. K.; Guirgis, H.; Stearns, W.; et al. The Ohio State University Early Psychosis Intervention Center (EPICENTER) step-based care programme for individuals at clinical high risk for psychosis: study protocol for an observational study. <i>BMJ Open</i> 2020, 10(1): e034031.	Diseño	Tipo de publicación
63	Breitborde, N. J. K.; Pine, J. G.; Moe, A. M. Uncontrolled trial of specialized, multi-component care for individuals with first-episode psychosis: Effects on motivation orientations. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 15(1): 41-46.	Intervención	No programa de ITP
64	Breitborde, N. J. K.; Bell, E. K.; Woolverton, C.; et al. Cost Utility of cognition-enhancing interventions for individuals with first-episode psychosis: a naturalistic evaluation. <i>Cost Eff Resour Alloc</i> 2021, 19(1): 36.	Comparador	No comparador TAU
65	Brown, E.; Gao, C. X.; Staveley, H.; et al. The clinical and functional outcomes of a large naturalistic cohort of young people accessing national early psychosis services. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2021, [epub ahead of print].	Comparador	No comparador TAU
66	Browne, J.; Penn, D. L.; Meyer-Kalos, P. S.; et al. Psychological well-being and mental health recovery in the NIMH RAISE early treatment program. <i>Schizophr Res</i> 2017, 185: 167-172.	Población	Edad pacientes
67	Browne, J.; Edwards, A. N.; Penn, D. L.; et al. Factor structure of therapist fidelity to individual resiliency training in the Recovery After an Initial Schizophrenia Episode Early Treatment Program. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018, 12(6): 1052-1063.	Comparador	No comparador TAU
68	Buchanan, R. W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. <i>Schizophr Bull</i> 2007, 33(4): 1013-1022.	Intervención	No programa de ITP
69	Buchy, L.; Cadenhead, K. S.; Cannon, T. D.; et al. Substance use in individuals at clinical high risk of psychosis. <i>Psychol Med</i> 2015, 45(11): 2275-2284.	Intervención	No programa de ITP

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
70	Burton, C. Z.; Tso, I. F.; Carrión, R. E.; et al. Baseline psychopathology and relationship to longitudinal functional outcome in attenuated and early first episode psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2019, 212: 157-162.	Comparador	No comparador TAU
71	Byrne, R. E.; Morrison, A. P. Young people at risk of psychosis: their subjective experiences of monitoring and cognitive behaviour therapy in the early detection and intervention evaluation 2 trial. <i>Psychol Psychother</i> 2014, 87(3): 357-371.	Intervención	No programa de ITP
72	Cadenhead, K. S.; Addington, J.; Cannon, T.; et al. Treatment history in the psychosis prodrome: characteristics of the North American Prodrome Longitudinal Study Cohort. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2010, 4(3): 220-226.	Intervención	No programa de ITP
73	Camacho-Gómez, M.; Castellví, P. Effectiveness of Family Intervention for Preventing Relapse in First-Episode Psychosis Until 24 Months of Follow-up: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Schizophr Bull</i> 2020, 46(1): 98-109.	Intervención	No programa de ITP
74	Cannon, T. D. Do the Benefits of Early Intervention Services for Psychosis Generalize and Persist in the Real World? <i>Am J Psychiatry</i> 2021, 178(10): 890-892.	Diseño	Tipo de publicación
75	Carrión, R. E.; Cornblatt, B. A.; Burton, C. Z.; et al. Personalized Prediction of Psychosis: External Validation of the NAPLS-2 Psychosis Risk Calculator With the EDIPPP Project. <i>Am J Psychiatry</i> 2016, 173(10): 989-996.	Diseño	Diseño del estudio
76	Cather, C.; Brunette, M. F.; Mueser, K. T.; et al. Impact of comprehensive treatment for first episode psychosis on substance use outcomes: A randomized controlled trial. <i>Psychiatry Res</i> 2018, 268: 303-311.	Población	Edad pacientes
77	Cechnicki, A.; Bielanska, A. The influence of early psychosocial intervention on the long-term clinical outcomes of people suffering from schizophrenia. <i>Psychiatr Pol</i> 2017, 51(1): 45-61.	Intervención	No programa de ITP
78	Chadwick, P.; Hughes, S.; Russell, D.; et al. Mindfulness groups for distressing voices and paranoia: a replication and randomized feasibility trial. <i>Behav Cogn Psychother</i> 2009, 37(4): 403-412.	Intervención	No programa de ITP
79	Chadwick, P.; Strauss, C.; Jones, A. M.; et al. Group mindfulness-based intervention for distressing voices: A pragmatic randomised controlled trial. <i>Schizophr Res</i> 2016, 175(1-3): 168-173.	Intervención	No programa de ITP
80	Chan, S. K. W.; Hui, C. L. M.; Chang, W. C.; et al. Ten-year follow up of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder from an early intervention service: Predictors of clinical remission and functional recovery. <i>Schizophr Res</i> 2019, 204: 65-71.	Comparador	No comparador TAU
81	Chan, S. K. W.; Chan, H. Y. V.; Devlin, J.; et al. A systematic review of long-term outcomes of patients with psychosis who received early intervention services. <i>Int Rev Psychiatry</i> 2019, 31(5-6): 425-440.	Población	Edad pacientes
82	Chan, T. C. W.; Chang, W. C.; Hui, C. L. M.; et al. Rate and predictors of disengagement from a 2-year early intervention program for psychosis in Hong Kong. <i>Schizophr Res</i> 2014, 153(1-3): 204-208.	Comparador	No comparador TAU

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
83	Chang, W. C.; Tang, J. Y.; Hui, C. L.; et al. Prediction of remission and recovery in young people presenting with first-episode psychosis in Hong Kong: a 3-year follow-up study. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2012, 46(2): 100-108.	Diseño	Tipo de publicación
84	Chang, W. C.; Hui, C. L. M.; Lai, C. D. C.; et al. Clinical and social determinants of duration of untreated psychosis: a 4-year randomized controlled-trial of specialized early intervention service for adult-onset first-episode psychosis (JCEP Study). <i>Early Interv Psychiatry</i> 2012, 6(1): 77.	Diseño	Tipo de publicación
85	Chang, W.C.; Chan, H. K.; Jim, T. T.; et al. Randomized controlled trial evaluating 1-year extended case management for first-episode psychosis patients discharged from EASY program in Hong Kong. <i>Schizophr Bull</i> 2013, 39(S1): S324-S325	Diseño	Tipo de publicación
86	Chang, W. C.; Chen, E. S. M.; Hui, C. L. M.; et al. Prevalence and risk factors for suicidal behavior in young people presenting with first-episode psychosis in Hong Kong: a 3-year follow-up study. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2015, 50(2): 219-226.	Comparador	No comparador TAU
87	Chang, W. C.; Chan, S. S. I.; Hui, C. L. M.; et al. Prevalence and risk factors for violent behavior in young people presenting with first-episode psychosis in Hong Kong: A 3-year follow-up study. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2015, 49(10): 914-922.	Comparador	No comparador TAU
88	Chen, E. Y. H.; Hui, C. L. M.; Chan, K. W.; et al. 4-year Outcome of a Specialized Early Intervention Treatment for Adult Onset Psychosis (JCEP): A Randomized Controlled Trial. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018, 12(S1): 23	Diseño	Tipo de publicación
89	Cheng, C.; Dewa, C. S.; Langill, G.; et al. Rural and remote early psychosis intervention services: the Gordian knot of early intervention. <i>Early Int Psychiatr</i> 2014, 8(4): 396-405.	Comparador	No comparador TAU
90	Cheung, D.; Roper, L.; Purdon, S. E. Pathways to (specialized) care: patient costs and contacts en route to a first-episode psychosis clinic. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2014, 8(4): 375-381.	Diseño	Diseño del estudio
91	Chien, W. T.; Bressington, D.; Chan, S. W. C. A Randomized Controlled Trial on Mutual Support Group Intervention for Families of People With Recent-Onset Psychosis: A Four-Year Follow-Up. <i>Front Psychiatry</i> 2018, 9: 710.	Población	Edad pacientes
92	Chiliza, B.; Ojagbemi, A.; Esan, O.; et al. Combining depot antipsychotic with an assertive monitoring programme for treating first-episode schizophrenia in a resource-constrained setting. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2016, 10(1): 54-62.	Intervención	No programa de ITP
93	Clarke, M.; McDonough, C. M.; Doyle, R.; et al. Are We Really Impacting Duration of Untreated Psychosis and Does It Matter?: Longitudinal Perspectives on Early Intervention from the Irish Public Health Services. <i>Psychiatr Clin North Am</i> 2016, 39(2): 175-186.	Diseño	Diseño del estudio
94	Cocchi, A.; Meneghelli, A.; Erlicher, A.; et al. Patterns of referral in first-episode schizophrenia and ultra high-risk individuals: results from an early intervention program in Italy. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2013, 48(12): 1905-1916.	Comparador	No comparador TAU

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
95	Connor, C.; Birchwood, M.; Palmer, C.; et al. Don't turn your back on the symptoms of psychosis: a proof-of-principle, quasi-experimental public health trial to reduce the duration of untreated psychosis in Birmingham, UK. <i>BMC Psychiatry</i> 2013, 13:67.	Diseño	Tipo de publicación
96	Conus, P.; Lambert, M.; Cotton, S.; et al. Rate and predictors of service disengagement in an epidemiological first-episode psychosis cohort. <i>Schizophr Res</i> 2010, 118(1-3): 256-263.	Comparador	No comparador TAU
97	Conus, P.; Cotton, S. M.; Francey, S. M.; et al. Predictors of favourable outcome in young people with a first episode psychosis without antipsychotic medication. <i>Schizophr Res</i> 2017, 185: 130-136.	Comparador	No comparador TAU
98	Cordes, J.; Thünker, J.; Regenbrecht, G.; et al. Can an early weight management program (WMP) prevent olanzapine (OLZ)-induced disturbances in body weight, blood glucose and lipid metabolism? Twenty-four- and 48-week results from a 6-month randomized trial. <i>World J Biol Psychiatry</i> 2014, 15(3): 229-241.	Intervención	No programa de ITP
99	Cornblatt, B. A.; Lencz, T.; Smith, C. W.; et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. <i>J Clin Psychiatry</i> 2007, 68(4): 546-557.	Intervención	No programa de ITP
100	Corrêa-Oliveira, G. E.; Scarabelot, L. F.; Morais Araújo, J.; et al. Early intervention in psychosis in emerging countries: Findings from a first-episode psychosis programme in the Ribeirao Preto catchment area, southeastern Brazil. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 16(7): 800-807.	Población	Edad pacientes
101	Correll, C.U.; et al. Comparison of Early Intervention Services vs. Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis. A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. <i>JAMA Psychiatry</i> 2018: 75(6), 555-565.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
102	Cox, L.; Miller, C. A qualitative systematic review of Early Intervention in Psychosis service user perspectives regarding valued aspects of treatment with a focus on cognitive behavioural therapy. <i>The Cognitive Behaviour Therapist</i> , 14, E31.	Diseño	Tipo de publicación
103	Craig, T. K. J.; Garety, P.; Power, P.; et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. <i>BMJ</i> 2004, 329(7474): 1067.	Diseño	Año de publicación
104	Cropley, V. L.; Lin, A.; Nelson, B.; et al. Baseline grey matter volume of non-transitioned "ultra high risk" for psychosis individuals with and without attenuated psychotic symptoms at long-term follow-up. <i>Schizophr Res</i> 2016, 173(3): 152-158.	Comparador	No comparador TAU
105	Csillag, C.; Nordentoft, M.; Mizuno, M.; et al. Early intervention services in psychosis: from evidence to wide implementation. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2016, 10(6): 540-546.	Diseño	Diseño del estudio
106	Cullberg, J.; Mattsson, M.; Levander, S.; et al. Treatment costs and clinical outcome for first episode schizophrenia patients: a 3-year follow-up of the Swedish "Parachute Project" and two comparison groups. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2006, 114(4): 274-281.	Población	Edad pacientes

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
107	Dama, M.; Veru, F.; Schmitz, N.; et al. Sex Differences in Clinical and Functional Outcomes among Patients Treated in an Early Intervention Service for Psychotic Disorders: An Observational Study. <i>Can J Psychiatry</i> 2019, 64(10): 708-717.	Comparador	No comparador TAU
108	Dama, M.; Shah, J.; Norman, R.; et al. Short duration of untreated psychosis enhances negative symptom remission in extended early intervention service for psychosis. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2019, 140(1): 65-76.	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
109	de Jong, M. H.; Wierdsma, A. I.; Van Gool, A. R.; et al. An intensive multimodal group programme for patients with psychotic disorders at risk of rehospitalization: a controlled intervention study. <i>BMC Psychiatry</i> 2019, 19(1): 241.	Comparador	No comparador TAU
110	de Wit, S.; Schothorst, P. F.; Oranje, B.; et al. Adolescents at ultra-high risk for psychosis: long-term outcome of individuals who recover from their at-risk state. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 2014, 24(6): 865-873.	Comparador	No comparador TAU
111	Deriu, V.; Moro, M. R.; Benoit, L. Early intervention for everyone? A review of cross-cultural issues and their treatment in ultra-high-risk (UHR) cohorts. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018, 12(5): 796-810.	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
112	Dewa, C. S.; Zipursky, R. B.; Chau, N.; et al. Specialized home treatment versus hospital-based outpatient treatment for first-episode psychosis: a randomized clinical trial. <i>Early Intervention Psychiatry</i> 2009, 3(4): 304-311.	Intervención	No programa de ITP
113	Dewa, C. S.; Trojanowski, L.; Cheng, C.; et al. Potential Effects of the Choice of Costing Perspective on Cost Estimates: An Example Based on 6 Early Psychosis Intervention Programs. <i>Can J Psychiatry</i> 2016, 61(8): 471-479.	Comparador	No comparador TAU
114	Dixon, L. B.; Goldman, H. H.; Bennett, M. E.; et al. Implementing coordinated specialty care for early psychosis: the RAISE Connection Program. <i>Psychiatr Serv</i> 2015, 66(7): 691-698.	Comparador	No comparador TAU
115	Dodgson, G.; Crebbin, K.; Pickering, C.; et al. Early intervention in psychosis service and psychiatric admissions. <i>Psychiatr Bull</i> 2008, 32(11): 413-416.	Comparador	No comparador TAU
116	Domínguez-Martínez, T.; Cristóbal-Narváez, P.; Kwapil, T. R.; et al. Clinical and Psychosocial Characterization of At-Risk Mental State and Recent Onset Psychosis Patients from an Early Psychosis Program in Barcelona (Spain). <i>Actas Esp Psiquiatr</i> 2017, 45(4): 145-156.	Comparador	No comparador TAU
117	Doyle, R.; Turner, N.; Fanning, F.; et al. First-episode psychosis and disengagement from treatment: a systematic review. <i>Psychiatr Serv</i> 2014, 65(5): 603-611.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
118	Dudley, R.; Nicholson, M.; Stott, P.; et al. Improving vocational outcomes of service users in an early intervention in psychosis service. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2014, 8(1): 98-102.	Comparador	No comparador TAU

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
119	Eack, S. M.; Hogarty, G. E.; Greenwald, D. P.; et al. Effects of cognitive enhancement therapy on employment outcomes in early schizophrenia: results from a Two-Year Randomized trial. <i>Res Soc Work Pract</i> 2011, 21(1): 32–42.	Intervención	No programa de ITP
120	Edwards, J.; Norman, R.; Kurdyak, P.; et al. Unmet need for mental health services among people screened but not admitted to an early psychosis intervention program. <i>Schizophr Res</i> 2019, 204: 55-57.	Comparador	No comparador TAU
121	Erickson, D. H.; Roes, M. M.; DiGiacomo, A.; et al. "Individual Placement and Support" boosts employment for early psychosis clients, even when baseline rates are high. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 15(3): 662-668.	Comparador	No comparador TAU
122	Essock, S. M.; Nossel, I. R.; McNamara, K.; et al. Practical monitoring of treatment fidelity: examples from a team-based intervention for people with early psychosis. <i>Psychiatr Serv</i> 2015; 66(7): 674–676.	Diseño	Diseño del estudio
123	Fayyaz, S.; Nkire, N.; Nwosu, B.; et al. Carepath for overcoming psychosis early (COPE): first 5 years of clinical operation and prospective research in the Cavan-Monaghan early intervention service. <i>Ir J Psychol Med</i> 2021, [epub ahead of print].	Comparador	No comparador TAU
124	Foley, S. R.; Browne, S.; Clarke, M.; et al. Is violence at presentation by patients with first-episode psychosis associated with duration of untreated psychosis? <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2007, 42(8): 606-610.	Población	Edad pacientes
125	Fowler, D.; Macmillan, I.; Bishop, N.; et al. Improving social recovery in early psychosis: Changes in social recovery as a result of interventions provided within the Norfolk early intervention service and the rationale for the ISREP trial. <i>Schizophr Res</i> 2006, [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
126	Fowler, D.; Hodgekins, J.; Painter, M.; et al. Cognitive behaviour therapy for improving social recovery in psychosis: a report from the ISREP MRC Trial Platform study (improving social recovery in early psychosis). <i>Psychol Med</i> 2009, 39(10): 1627–1636.	Intervención	No programa de ITP
127	Fusar-Poli, P.; Díaz-Caneja, C. M.; Patel, R.; et al. Services for people at high risk improve outcomes in patients with first episode psychosis. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2016, 133(1): 76-85.	Comparador	No comparador TAU
128	Gafoor, R.; Nitsch, D.; McCrone, P.; et al. Effect of early intervention on 5-year outcome in non-affective psychosis. <i>Br J Psychiatry</i> 2010, 196(5): 372-376.	Población	Edad pacientes
129	Gamache, D.; Savard, C.; Lemelin, S.; et al. Premature psychotherapy termination in an outpatient treatment program for personality disorders: a survival analysis. <i>Compr Psychiatry</i> 2018, 80: 14-23.	Comparador	No comparador TAU
130	Garety, P. A.; Craig, T. K. J.; Dunn, G.; et al. Specialised care for early psychosis: symptoms, social functioning and patient satisfaction: randomised controlled trial. <i>Br J Psychiatry</i> 2006, 188: 37–45.	Población	Edad pacientes
131	Giménez-Donoso, S.; Treen-Calvo, D.; Setien-Suero, E.; et al. Evaluation of verbal inhibitory control with the Stroop Test in early episodes of psychosis with the experience of traumatic events in infancy. <i>Rev Neurol</i> 2018, 67(4): 115-120.	Comparador	No comparador TAU

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
132	Gleeson, J. F. M.; Cotton, S. M.; Álvarez-Jiménez, M.; et al. A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients. <i>J Clin Psychiatry</i> 2009, 70(4): 477-486.	Comparador	No comparador TAU
133	Gleeson, J. F. M.; Cotton, S. M.; Álvarez-Jiménez, M.; et al. Family outcomes from a randomized control trial of relapse prevention therapy in first-episode psychosis. <i>J Clin Psychiatry</i> 2010, 71(4): 475-483.	Diseño	Diseño del estudio
134	Gleeson, J. F. M.; Cotton, S. M.; Álvarez-Jiménez, M.; et al. A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. <i>Schizophr Bull</i> 2013, 39(2): 436-448.	Comparador	No comparador TAU
135	Goldberg, K.; Norman, R.; Hoch, J. S.; et al. Impact of a specialized early intervention service for psychotic disorders on patient characteristics, service use, and hospital costs in a defined catchment area. <i>Can J Psychiatry</i> 2006, 51(14): 895-903.	Comparador	No comparador TAU
136	González-Ortega, I.; Echeburúa, E.; García-Alocén, A.; et al. Cognitive behavioral therapy program for cannabis use cessation in first-episode psychosis patients: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2016, 17: 372.	Diseño	Tipo de publicación
137	González-Ortega, I.; Vega, P.; Echeburúa, E.; et al. A Multicentre, Randomised, Controlled Trial of a Combined Clinical Treatment for First-Episode Psychosis. <i>Int J Environ Res Public Health</i> 2021, 18(14): 7239.	Población	Edad pacientes
138	Gonzalez-Pinto, A.; Vega, P.; González, I.; et al. Evidence-based psychoeducational program in first psychotic episode patients. <i>Bipolar Disorders</i> 2021, 23(S1): 94-95.	Diseño	Tipo de publicación
139	Gore-Jones, V.; Dark, F. Key performance indicators and administrative data in an early psychosis service. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2019, 13(2): 322-327.	Comparador	No comparador TAU
140	Granö, N.; Karjalainen, M.; Edlund, V.; et al. Changes in health-related quality of life and functioning ability in help-seeking adolescents and adolescents at heightened risk of developing psychosis during family- and community-oriented intervention model. <i>Int J Psychiatry Clin Pract</i> 2013, 17(4): 253-258.	Comparador	No comparador TAU
141	Guloksuz, S.; van Os, J. Need for evidence-based early intervention programmes: a public health perspective. <i>Evid Based Ment Health</i> 2018, 21(4): 128-130.	Diseño	Diseño del estudio
142	Harris, M. G.; Burgess, P. M.; Chant, D. C.; et al. Impact of specialised first-episode psychosis treatment on suicide following initial presentation to mental health services: Retrospective cohort study. <i>Schizophr Res</i> 2006, 81(S1): 307-308.	Diseño	Tipo de publicación
143	Harvey, P. O.; Lepage, M.; Malla, A. Benefits of enriched intervention compared with standard care for patients with recent-onset psychosis: A metaanalytic approach. <i>Can J Psychiatry</i> 2007, 52(7): 464-472.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
144	Hastrup, L. H.; Kronborg, C.; Bertelsen, M.; et al. Cost-effectiveness of early intervention in first-episode psychosis: economic evaluation of a randomised controlled trial (the OPUS study). <i>Br J Psychiatry</i> 2013, 202(1): 35-41.	Población	Edad pacientes

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
145	Haut, K.; Galindo, B.; Lee, A. Improvements in Cognition Following Cognitive Training in Individuals at Risk for Psychosis. <i>Biological Psychiatry</i> 2021, 89(9): S217.	Diseño	Tipo de publicación
146	Haut, K.; Flynn, R.; Galindo, B.; et al. Improved Cognition following Targeted Cognitive Training in Individuals With Clinical High Risk for Psychosis. <i>Biological Psychiatry</i> 2022, 91(9): S291-S292.	Diseño	Tipo de publicación
147	Hegelstad, W. T. V.; Larsen, T. K.; Auestad, B.; et al. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome. <i>Am J Psychiatry</i> 2012, 169(4): 374-380.	Población	Edad pacientes
148	Heinssen, R. Duration of untreated psychosis moderates clinical outcomes and cost-effectiveness in first episode psychosis treatment programs. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018, 12(S1): 3-49.	Diseño	Tipo de publicación
149	Henry, L. P.; Amminger, G. P.; Harris, M. G.; et al. The EPPIC follow-up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after index admission. <i>J Clin Psychiatry</i> 2010, 71(6): 716-728.	Comparador	No comparador TAU
150	Ho, R. W. H.; Chang, W. C.; Kwong, V. W. Y.; et al. Prediction of self-stigma in early psychosis: 3-Year follow-up of the randomized-controlled trial on extended early intervention. <i>Schizophr Res</i> 2018, 195: 463-468.	Comparador	No comparador TAU
151	Holt, R. I.; Hind, D.; Gossage-Worrall, R.; et al. Structured lifestyle education to support weight loss for people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first episode psychosis: the STEPWISE RCT. <i>Health Technol Assess</i> 2018, 22(65): 1-160.	Intervención	No programa de ITP
152	Howes, O. D.; Lim, S. J. R.; Fusar-Poli, P. Mind the translation gap: problems in the implementation of early intervention services. <i>Psychol Med</i> 2010, 40(1): 171-172.	Diseño	Tipo de publicación
153	Hui, C. L. M.; Chang, W. C.; Chan, S. K. W.; et al. Early intervention and evaluation for adult-onset psychosis: the JCEP study rationale and design. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2014, 8(3): 261-268.	Diseño	Diseño del estudio
154	Humensky, J. L.; Dixon, L. B.; Essock, S. M. State mental health policy: an interactive tool to estimate costs and resources for a first-episode psychosis initiative in New York State. <i>Psychiatr Serv</i> 2013, 64(9): 832-834.	Diseño	Diseño del estudio
155	Humensky, J. L.; Essock, S. M.; Dixon, L. B. Characteristics associated with the pursuit of work and school among participants in a treatment program for first episode of psychosis. <i>Psychiatr Rehabil J</i> 2017, 40(1): 108-112.	Comparador	No comparador TAU
156	Ising, H. K.; Smit, F.; Veling, W.; et al. Cost-effectiveness of preventing first episode psychosis in ultra-high-risk subjects: multi-centre randomized controlled trial. <i>Psychol Med</i> 2015, 45(7): 1435-1446.	Intervención	No programa de ITP
157	Ising, H. K.; Lokkerbol, J.; Rietdijk, J.; et al. Four-Year Cost-effectiveness of Cognitive Behavior Therapy for Preventing First-episode Psychosis: The Dutch Early Detection Intervention Evaluation (EDIE-NL) Trial. <i>Schizophr Bull</i> 2017, 43(2): 365-374.	Intervención	No programa de ITP

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
158	Iyer, S. N.; Malla, A.; Joobar, R.; et al. A randomized controlled trial of extended specialized early intervention verses specialized early intervention followed by regular care for treatment of early psychosis over the five year critical period. <i>Early Interv Psych</i> 2016, 10(S1): 7-61.	Diseño	Tipo de publicación
159	Izquierdo, A.; Cabello, M.; de la Torre-Luque, A.; et al. A network analysis approach to functioning problems in first psychotic episodes and their relationship with duration of untreated illness: Findings from the PAFIP cohort. <i>J Psychiatr Res</i> 2021, 136: 483-491.	Población	Edad pacientes
160	Jacobs, P. Cost-Effectiveness Results for Early Psychosis Intervention Programs Are Influenced by the Perspective Taken. <i>Can J Psychiatry</i> 2016, 61(8): 470.	Diseño	Tipo de publicación
161	Javed, A.; Das, D. Suicide in patients under care of first-episode psychosis service. <i>Progress in Neurology and Psychiatry</i> 2022, 26(1): 34-37.	Comparador	No comparador TAU
162	Jeppesen, P.; Petersen, L.; Thorup, A.; et al. Integrated treatment of first-episode psychosis: Effect of treatment on family burden: OPUS trial. <i>Br J Psychiatry Suppl</i> 2005, 48: s85-90.	Población	Edad pacientes
163	Joa, I.; Johannessen, J. O.; Langeveld, J.; et al. Baseline profiles of adolescent vs. adult-onset first-episode psychosis in an early detection program. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2009, 119(6): 494-500.	Población	Edad pacientes
164	Joa, I.; Bjornestad, J.; Johannessen, J. O.; et al. Early Detection of Ultra High Risk for Psychosis in a Norwegian Catchment Area: The Two Year Follow-Up of the Prevention of Psychosis Study. <i>Front Psychiatry</i> 2021, 12: 573905.	Población	Edad pacientes
165	Jones, P. B.; Radhakrishnan, M.; McCrone, P.; et al. Cost-effectiveness of Fidelity in Early Intervention For Psychosis: How Good is Good? <i>Early Interv Pschiatry</i> 2016, 10(S1): 7.	Diseño	Tipo de publicación
166	Kane, J. M.; Schooler, N. R.; Marcy, P.; et al. The RAISE Early Treatment Program for First-Episode Psychosis: Background, Rationale, and Study Design. <i>J Clin Psychiatry</i> 2015, 76(3): 240-246.	Diseño	Tipo de publicación
167	Kane, JM.; et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. <i>Am J Psych</i> 2016, 173(4): 362-372.	Población	Edad pacientes
168	Kauer-Sant'Anna, M.; Bond, D. J.; Lam, R. W.; et al. Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. <i>Compr Psychiatry</i> 2009, 50(1): 1-8.	Comparador	No comparador TAU
169	Kelly, J.; Wellman, N.; Sin, J. HEART – the Hounslow Early Active Recovery Team: implementing an inclusive strength-based model of care for people with early psychosis. <i>J Psychiatr Ment Health Nurs</i> 2009, 16(6): 569-577.	Diseño	Tipo de publicación
170	Kimhy, D.; Tay, C.; Vakhrusheva, J.; et al. Enhancement of aerobic fitness improves social functioning in individuals with schizophrenia. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> 2021, 271(2): 367-376.	Población	Edad pacientes

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
171	Khoury, B.; Lecomte, T.; Fortin, G.; et al. Mindfulness-based therapy: A comprehensive meta-analysis. <i>Clin Psychol Rev</i> 2013, 33(6): 763-771.	Intervención	No programa de ITP
172	Khoury, B.; Sharma, M.; Rush, S. E.; et al. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. <i>J Psychosom Res</i> 2015, 78(6): 519-528.	Intervención	No programa de ITP
173	Killackey, E.; Jackson, H. J.; McGorry, P. D. Vocational intervention in first-episode psychosis: individual placement and support vs. treatment as usual. <i>Br J Psychiatry</i> 2008, 193(2): 114-120.	Intervención	No programa de ITP
174	Killackey, E. J.; Allott, K. A.; Cotton, S. M.; et al. Vocational recovery in first-episode psychosis: first results from a large randomized controlled trial of IPS. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2012, 6(S1) [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
175	Kirkbride, J. B.; Hameed, Y.; Ankireddypalli, G.; et al. The epidemiology of first-episode psychosis in early intervention in psychosis services: findings from the social epidemiology of psychoses in East Anglia [SEPEA] study. <i>Am J Psychiatry</i> 2017, 174(2): 143-153.	Diseño	Diseño del estudio
176	Kirkbride, J. B.; Hameed, Y.; Wright, L.; et al. Waiting time variation in Early Intervention Psychosis services: Longitudinal evidence from the SEPEA naturalistic cohort study. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2017, 52(5): 563-574.	Comparador	No comparador TAU
177	Koike, S.; Nishida, A.; Yamasaki, S.; et al. Comprehensive early intervention for patients with first-episode psychosis in Japan (J-CAP): study protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials</i> 2011, 12: 156.	Diseño	Diseño del estudio
178	Kozloff, N.; Foussias, G.; Durbin, J.; et al. Early Psychosis Intervention-Spreading Evidence-based Treatment (EPI-SET): protocol for an effectiveness-implementation study of a structured model of care for psychosis in youth and emerging adults. <i>BMJ Open</i> 2020, 10(6): e034280.	Diseño	Tipo de publicación
179	Kreyenbuhl, J. A.; Medoff, D. R.; McEvoy, J. P.; et al. The RAISE Connection Program: Psychopharmacological Treatment of People With a First Episode of Schizophrenia. <i>Psychiatr Serv</i> 2016, 67(12): 1300-1306.	Comparador	No comparador TAU
180	Krupa, T.; Oyewumi, L. K.; Archie, S.; et al. Socio-economic disability in first episode psychosis: are Early Intervention Programs doing enough? <i>Early Interv Psychiatry</i> 2008, 2: A65-A65 [conference abstract].	Diseño	Tipo de publicación
181	Kuipers, E.; Holloway, F.; Rabe-Hesketh, S.; et al. An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2004, 39: 358-363.	Diseño	Año de publicación
182	Lalevic, G.; Scriven, M.; O'Brien, S. Early intervention in psychosis in the North Lee Mental Health Services programme: a 5-year review. <i>Ir J Psychol Med</i> 2019, 36(4): 271-277.	Comparador	No comparador TAU
183	Lally, J.; Ajnakina, O.; Stubbs, B.; et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. <i>Br J Psychiatry</i> 2017, 211(6): 350-358.	Diseño	Diseño del estudio

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
184	Langer, A. I.; Schmidt, C.; Vergara, R.; et al. Examining the effect of a mindfulness based program for the improvement of cognitive function in an early stage of schizophrenia. A random controlled trial. <i>Schizophr Res</i> 2020, 223: 370-372.	Diseño	Tipo de publicación
185	Lappin, J. M.; Heslin, M.; Jones, P. B.; et al. Outcomes following first-episode psychosis - Why we should intervene early in all ages, not only in youth. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2016, 50(11): 1055-1063.	Población	Edad pacientes
186	Larsen, T. K.; Melle, I.; Auestad, B.; et al. Early detection of first-episode psychosis: the effect on 1-year outcome. <i>Schizophr Bull</i> 2006, 32(4): 758-764.	Población	Edad pacientes
187	Larsen, T. K.; Melle, I.; Auestad, B.; et al. Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. <i>Psychol Med</i> 2011, 41(7): 1461-1469.	Población	Edad pacientes
188	Lau, K. W.; Chan, S. K. W.; Hui, C. L. M.; et al. Rates and predictors of disengagement of patients with first-episode psychosis from the early intervention service for psychosis service (EASY) covering 15 to 64 years of age in Hong Kong. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2019, 13(3): 398-404.	Población	Edad pacientes
189	Laurens, K. R.; Cullen, A. E. Toward earlier identification and preventative intervention in schizophrenia: evidence from the London Child Health and Development Study. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2016, 51(4): 475-491.	Diseño	Diseño del estudio
190	Lemos-Giráldez, S.; Vallina-Fernández, O.; Fernández-Iglesias, P.; et al. Symptomatic and functional outcome in youth at ultra-high risk for psychosis: a longitudinal study. <i>Schizophr. Res.</i> 2009, 115 (2-3): 121-129.	Comparador	No comparador TAU
191	Lepage, M.; Bowie, C. R.; Montreuil, T.; et al. Manualized group cognitive behavioral therapy for social anxiety in first-episode psychosis: a randomized controlled trial. <i>Psychol Med</i> 2022, [epub ahead of print].	Diseño	Diseño del estudio
192	Lester, H.; Marshall, M.; Jones, P.; et al. Views of young people in early intervention services for first-episode psychosis in England. <i>Psychiatry Serv</i> 2011, 62(8): 882-887.	Comparador	No comparador TAU
193	Lester, H.; Khan, N.; Jones, P.; et al. Service users' views of moving on from early intervention services for psychosis: a longitudinal qualitative study in primary care. <i>Br J Gen Pract</i> 2012, 62(596): e183-190.	Comparador	No comparador TAU
194	Li, Y.; Coster, S.; Norman, I.; et al. Feasibility, acceptability, and preliminary effectiveness of mindfulness-based interventions for people with recent-onset psychosis: A systematic review. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 15(1): 3-15.	Intervención	No programa de ITP
195	Lin, A.; Yung, A. R.; Nelson, B.; et al. Neurocognitive predictors of transition to psychosis: medium- to long-term findings from a sample at ultra-high risk for psychosis. <i>Psychol Med</i> 2013, 43 (11): 2349-2360.	Comparador	No comparador TAU
196	Lindgren, M.; Jonninen, M.; Jokela, M.; et al. Adolescent psychosis risk symptoms predicting persistent psychiatric service use: A 7-year follow-up study. <i>Eur Psychiatry</i> 2019, 55: 102-108.	Comparador	No comparador TAU
197	Lloyd-Evans, B.; Crosby, M.; Stockton, S.; et al. Initiatives to shorten duration of untreated psychosis: systematic review. <i>Br J Psychiatry</i> 2011, 198(4): 256-263.	Intervención	No programa de ITP

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
198	Lo, H. H. M.; Ho, W. C.; Lau, E. N. S.; et al. A Brief Mindfulness-Based Family Psychoeducation Intervention for Chinese Young Adults With First Episode Psychosis: A Study Protocol. <i>Front Psychol</i> 2019, 10: 516.	Diseño	Tipo de publicación
199	Loewy, R.; Fisher, M.; Ma, S.; et al. Durable Cognitive Gains and Symptom Improvement Are Observed in Individuals With Recent-Onset Schizophrenia 6 Months After a Randomized Trial of Auditory Training Completed Remotely. <i>Schizophr Bull</i> 2022, 48(1): 262-272.	Diseño	Diseño del estudio
200	Loughlin, M.; Bucci, S.; Brooks, J.; et al. Service users' and carers' experiences of engaging with early intervention services: A meta-synthesis review. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2020, 14(1): 26-36.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
201	Lynch, S.; McFarlane, W. R.; Joly, B.; et al. Early Detection, Intervention and Prevention of Psychosis Program: Community Outreach and Early Identification at Six U.S. Sites. <i>Psychiatr Serv</i> 2016, 67(5): 510-516.	Diseño	Diseño del estudio
202	Ma, C. F.; Chien, W. T.; Bressington, D. T. Family intervention for caregivers of people with recent-onset psychosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018, 12(4): 535-560.	Intervención	No programa de ITP
203	Macneil, C. A.; Hasty, M.; Cotton, S.; et al. Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2012, 6(4): 380-388.	Intervención	No programa de ITP
204	Major, B. S.; Hinton, M. F.; Flint, A.; et al. Evidence of the effectiveness of a specialist vocational intervention following first episode psychosis: a naturalistic prospective cohort study. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2010, 45(1): 1-8.	Comparador	No comparador TAU
205	Malla, A.; Schmitz, N.; Norman, R.; et al. A multisite Canadian study of outcome of first-episode psychosis treated in publicly funded early intervention services. <i>Can J Psychiatry</i> 2007, 52(9): 563-571.	Diseño	Diseño del estudio
206	Malla, A.; Norman, R.; Bechard-Evans, L.; et al. Factors influencing relapse during a 2-year follow-up of first-episode psychosis in a specialized early intervention service. <i>Psychol Med</i> 2008, 38(11): 1585-1593.	Población	Edad pacientes
207	Malla, A. Reducing Duration of Untreated Psychosis: The Neglected Dimension of Early Intervention Services. <i>Am J Psychiatry</i> 2022, 179(4): 259-261.	Diseño	Tipo de publicación
208	Marino, L.; Nossel, I.; Choi, J. C.; et al. The RAISE Connection Program for early psychosis: secondary outcomes and mediators and moderators of improvement. <i>J Nerv Ment Dis</i> 2015, 203(5): 365-371.	Comparador	No comparador TAU
209	Marshall, M.; Rathbone, J. Early intervention for psychosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2011, 6: CD004718.	Intervención	No programa de ITP
210	Mascayano, F.; van der Ven, E.; Martinez-Ales, G.; et al. Disengagement from early intervention services for psychosis: A systematic review. <i>Psychiatr Serv</i> 2021, 72(1): 49-60.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
211	Mayoral-van Son, J.; Juncal-Ruiz, M.; de la Foz, V. O. G.; et al. Analyzing Direct and Indirect Costs of an Intensive First Episode of Psychosis Program (PAFIP) of Cantabria, in the First Year of Intervention. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018, 12(S1): 50-103.	Diseño	Tipo de publicación
212	Mayoral-van Son, J.; Juncal-Ruiz, M.; de la Foz, V. O. G.; et al. Understanding the direct and indirect costs of a first episode of psychosis program: Insights from PAFIP of Cantabria, Spain, during the first year of intervention. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2019, 13(5): 1182-1190.	Población	Edad pacientes
213	McClellan, J. M. Coordinated Specialty Care for First-Episode Psychosis. <i>J Am Ac Child Adolesc Psychiatry</i> 2018, 57(10): S269.	Diseño	Tipo de publicación
214	McCrone, P.; Knapp, M.; Dhanasiri, S. Economic impact of services for first-episode psychosis: a decision model approach. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2009, 3(4): 266-273.	Población	Edad pacientes
215	McCrone, P.; Craig, T. K. J.; Power, P.; et al. Cost-effectiveness of an early intervention service for people with psychosis. <i>Br J Psychiatry</i> 2010, 196(5): 377-382.	Población	Edad pacientes
216	McFarlane, W. R.; Cook, W. L.; Downing, D.; et al. Portland Identification and Early Referral: A Community-Based System for Identifying and Treating Youths at High Risk of Psychosis. <i>Psychiatry Serv</i> 2010, 61(5): 512-515.	Comparador	No comparador TAU
217	McFarlane, W. R.; Susser, E.; McCleary, R.; et al. Reduction in incidence of hospitalizations for psychotic episodes through early identification and intervention. <i>Psychiatr Serv</i> 2014, 65(10): 1194-1200.	Población	Edad pacientes
218	Melau, M.; Jeppesen, P.; Thorup, A.; et al. The effect of five years versus two years of specialised assertive intervention for first episode psychosis - OPUS II: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2011, 12: 72.	Diseño	Diseño del estudio
219	Melau, M.; Harder, S.; Jeppesen, P.; et al. The association between working alliance, compliance, self-efficacy, and social function in a cohort of 397 patients with first-episode psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2012, 136: S363-S364.	Diseño	Tipo de publicación
220	Melau, M.; Albert, N.; Nordentoft, M. Development of a fidelity scale for Danish specialized early interventions service. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2019, 13(3): 568-573	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
221	Melle, I.; Johannesen, J. O.; Friis, S.; et al. Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior. <i>Am J Psychiatry</i> 2006, 163(5): 800-804.	Población	Edad pacientes
222	Melle, I.; Larsen, T. K.; Haahr, U.; et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2008, 65(6): 634-640.	Población	Edad pacientes
223	Mendelson, T.; Eaton, W. W. Recent advances in the prevention of mental disorders. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2018, 53(4): 325-339.	Intervención	No programa de ITP
224	Menezes, N. M.; Malla, A. M.; Norman, R. M.; et al. A multi-site Canadian perspective: examining the functional outcome from first-episode psychosis. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2009, 120(2): 138-146.	Población	Edad pacientes

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
225	Midtgaard, J.; Schnor, H.; Bjerre, E. D.; et al. Exercise training complementary to specialised early intervention in patients with first-episode psychosis: a feasibility randomised trial. <i>Pilot Feasibility Stud</i> 2021, 7(1): 162.	Comparador	No comparador TAU
226	Miklowitz, D. J.; O'Brien, M. P.; Schlosser, D. A.; et al. Family-focused treatment for adolescents and young adults at high risk for psychosis: results of a randomized trial. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2014, 53(8): 848-858.	Intervención	No programa de ITP
227	Mitter, N.; Subramaniam, M.; Abdin, E.; et al. Predictors of suicide in Asian patients with first episode psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2013, 151(1-3): 274-278.	Población	Edad pacientes
228	Morris, A.; Nixon, M. K.; Keyes, R.; et al. Early psychosis intervention service for children and youth: a retrospective chart review of the first four years. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2009, 3(2): 99-107.	Comparador	No comparador TAU
229	Morrison, A. P.; French, P.; Stewart, S. L. K.; et al. Early detection and intervention evaluation for people at-risk of psychosis. <i>Schizophrenia Res</i> 2012, 136(S1): S17 [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
230	Morrison, A. P.; Pyle, M.; Maughan, D.; et al. Antipsychotic medication versus psychological intervention versus a combination of both in adolescents with first-episode psychosis (MAPS): a multicentre, three-arm, randomised controlled pilot and feasibility study. <i>Lancet Psychiatry</i> 2020, 7(9): 788-800.	Comparador	No comparador TAU
231	Morrison, A. P.; Pyle, M.; Byrne, R.; et al. Psychological intervention, antipsychotic medication or a combined treatment for adolescents with a first episode of psychosis: the MAPS feasibility three-arm RCT. <i>Health Technol Assess</i> 2021, 25(4): 1-124.	Diseño	Diseño del estudio
232	Moulin, V.; Gelay, P.; Palix, J.; et al. Impulsivity in early psychosis: A complex link with violent behaviour and a target for intervention. <i>Eur Psychiatry</i> 2018, 49: 30-36.	Comparador	No comparador TAU
233	Mueser, K. T.; Meyer-Kalos, P. S.; Glynn, S. M.; et al. Implementation and fidelity assessment of the NAVIGATE treatment program for first episode psychosis in a multi-site study. <i>Schizophr Res</i> 2019, 204: 271-281.	Población	Edad pacientes
234	Murphy, S. M.; Kucukgoncu, S.; Bao, Y.; et al. An Economic Evaluation of Coordinated Specialty Care (CSC) Services for First-Episode Psychosis in the U.S. Public Sector. <i>J Ment Health Policy Econ</i> 2018, 21(3): 123-130.	Población	Edad pacientes
235	Murthy, R. S.; Kumar, K. V. K.; Thomas, D. C. T.; et al. Community outreach for untreated schizophrenia in rural India: a follow-up study of symptoms, disability, family burden and costs. <i>Psychol Med</i> 2005, 35(3): 341-351.	Intervención	No programa de ITP
236	Na, E. J.; Kang, N. I.; Kim, M. Y.; et al. Effects of Community Mental Health Service in Subjects with Early Psychosis: One-Year Prospective Follow Up. <i>Community Ment Health J</i> 2016, 52(6): 724-730.	Comparador	No comparador TAU
237	Nandlal, J.; Krupa, T.; Oyewumi, L. K.; et al. Socio-economic disability in first episode psychosis: patterns and predictors of application for disability income support in four Canadian early intervention programs. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2008, 2: A66 [conference paper]	Diseño	Tipo de publicación

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
238	Napoletano, F.; Andlauer, O.; Murguía-Asensio, S.; et al. Establishing a business case for setting up early detection services for preventing psychosis. BJPsych Bull 2022, [epub ahead of print].	Diseño	Tipo de publicación
239	NCT00157313. Clinical Trial of Integrated Treatment Versus Standard Treatment in First Episode Psychosis.	Diseño	Tipo de publicación
240	NCT01202357. Optimal Duration of Early Intervention for Psychosis	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
241	NCT01321177. An Integrated Program for the Treatment of First Episode of Psychosis (RAISE ETP)	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
242	NCT01597141. Psychosis: Early Detection, Intervention and Prevention (EDIP)	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
243	NCT02319746. Cognitive behavioral therapy program to first-episode psychosis patients and cannabis abuse	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
244	NCT02841956. Reducing Duration of Untreated Psychosis Through Rapid Identification and Engagement (DUP)	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
245	NCT03143907. Mindfulness Group-based Intervention for Early Psychosis	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
246	NCT03688009. Mindfulness-Based Family Psychoeducation Intervention for Early Psychosis	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
247	NCT04298450. ED to EPI: Using SMS to Improve the Transition From the Emergency Department to Early Psychosis Intervention	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
248	Nelson, B.; Amminger, G. P.; Yuen, H. P.; et al. The STEP trial: a sequential multiple assignment randomised trial (SMART) of interventions for patients at ultra-high risk of psychosis-study rationale, design and baseline data. Schizophr Bull 2020, 46(S1): S141.	Diseño	Tipo de publicación
249	Niendam, T. A.; Sardo, A.; Savill, M.; et al. The Rise of Early Psychosis Care in California: An Overview of Community and University-Based Services. Psychiatr Serv 2019, 70(6): 480-487.	Comparador	No comparador TAU
250	Noiriel, A.; Verneuil, L.; Osmond, I.; et al. The Lived Experience of First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Metasynthesis of Qualitative Studies. Psychopathology 2020, 53(5-6): 223-238.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
251	Nordentoft, M.; Bertelsen, M.; Jeppesen, P.; et al. OPUS-trial: Five-year follow-up of a RCT of specialized treatment for patients with first episode psychosis. <i>European Psychiatry</i> 2009, 24(S1): S111	Diseño	Tipo de publicación
252	Nordentoft, M.; Ohlenschlaeger, J.; Thorup, A.; et al. Deinstitutionalization revisited: a 5-year follow-up of a randomized clinical trial of hospital-based rehabilitation versus specialized assertive intervention (OPUS) versus standard treatment for patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders. <i>Psychol Med</i> 2010, 40(10): 1619-1626.	Población	Edad pacientes
253	Nordentoft, M.; Thorup, A.; Jeppesen, P.; et al. Preventive and intensive treatment of psychosis for high-risk and first-episode subjects. <i>European Psychiatry</i> 2010, 25(S1): 100.	Diseño	Tipo de publicación
254	Nordentoft, M.; Melau, M.; Iversen, T.; et al. From research to practice: how OPUS treatment was accepted and implemented throughout Denmark. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2015, 9(2): 156-162.	Población	Edad pacientes
255	Norman, R. M. G.; Manchanda R.; Malla, A. K.; et al. Symptom and functional outcomes for a 5 year early intervention program for psychoses. <i>Schizophr Res</i> 2011, 129(2-3): 111-115.	Población	Edad pacientes
256	Norman, R. M. G.; Windell, D.; Manchanda, R.; et al. Social support and functional outcomes in an early intervention program. <i>Schizophr Res</i> 2012, 140(1-3): 37-40.	Comparador	No comparador TAU
257	Norman, R. M. G.; Manchanda, R.; Windell, D.; et al. The role of treatment delay in predicting 5-year outcomes in an early intervention program. <i>Psychol Med</i> 2012, 42(2): 223-233.	Población	Edad pacientes
258	Norman, R. M. G.; Manchanda, R.; Harricharan, R.; et al. The course of negative symptoms over the first five years of treatment: Data from an early intervention program for psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2015, 169(1-3): 412-417.	Población	Edad pacientes
259	Norman, R. M. G.; MacDougall, A.; Manchanda, R.; et al. An examination of components of recovery after five years of treatment in an early intervention program for psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2018, 195: 469-474.	Población	Edad pacientes
260	Nossel, I.; Wall, M. M.; Scodes, J.; et al. Results of a Coordinated Specialty Care Program for Early Psychosis and Predictors of Outcomes. <i>Psychiatr Serv</i> 2018, 69(8): 863-870.	Comparador	No comparador TAU
261	Nuechterlein, K. H.; Subotnik, K. L.; Ventura, J.; et al. Enhancing return to work or school after a first episode of schizophrenia: the UCLA RCT of Individual Placement and Support and workplace fundamentals module training. <i>Psychol Med</i> 2020, 50(1): 20-28.	Población	Edad pacientes
262	Nuttall, A. K.; Thakkar, K. N.; Luo, X.; et al. Longitudinal Associations of Family Burden and Patient Quality of Life in the Context of First-Episode Schizophrenia in the RAISE-ETP Study. <i>Psychiatry Res</i> 2019, 276: 60-68.	Comparador	No comparador TAU
263	O'Connell, N.; O'Connor, K.; McGrath, D.; et al. Early Intervention in Psychosis services: a systematic review and narrative synthesis of the barriers and facilitators to implementation. <i>Eur Psychiatry</i> 2021, 65(1): e2.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
264	O'Driscoll, C.; Shaikh, M.; Finamore, C.; et al. Profiles and trajectories of mental health service utilisation during early intervention in psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2021, 237: 47-53.	Comparador	No comparador TAU
265	Oliver, D.; Davies, C.; Crossland, G.; et al. Can We Reduce the Duration of Untreated Psychosis? A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Interventional Studies. <i>Schizophr Bull</i> 2018, 44(6): 1362-1372.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
266	Ologundudu, O. M.; Lau, T.; Palaniyappan, L.; et al. Interventions for people at ultra-high risk for psychosis: A systematic review of economic evaluations. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 15(5): 1115-1126.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
267	Oluwoye, O.; Monroe-DeVita, M.; Burduli, E.; et al. Impact of tobacco, alcohol and cannabis use on treatment outcomes among patients experiencing first episode psychosis: Data from the national RAISE-ETP study. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2019, 13(1): 142-146.	Comparador	No comparador TAU
268	Oluwoye, O.; Reneau, H.; Stokes, B.; et al. Preliminary Evaluation of Washington State's Early Intervention Program for First-Episode Psychosis. <i>Psychiatr Serv</i> 2020, 71(3): 228-235.	Comparador	No comparador TAU
269	Oppetit, A.; Bourgin, J.; Martinez, G.; et al. The C'JAAD: a French team for early intervention in psychosis in Paris. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018, 12(2): 243-249.	Diseño	Diseño del estudio
270	Ouellet-Plamondon, C.; Abdel-Baki, A.; Salvat, E.; et al. Specific impact of stimulant, alcohol and cannabis use disorders on first-episode psychosis: 2-year functional and symptomatic outcomes. <i>Psychol Med</i> 2017, 47(14): 2461-2471.	Comparador	No comparador TAU
271	Parellada, M.; Castro-Fornieles, J.; Gonzalez-Pinto, A.; et al. Predictors of functional and clinical outcome in early-onset first-episode psychosis: the child and adolescent first episode of psychosis (CAFEPS) study. <i>J Clin Psychiatry</i> 2015, 76(11): e1441-1448.	Comparador	No comparador TAU
272	Pelizza, L.; Leuci, E.; Maestri, D.; et al. Longitudinal persistence of negative symptoms in young individuals with first episode schizophrenia: a 24-month multi-modal program follow-up. <i>Nord J Psychiatry</i> 2021, [epub ahead of print].	Comparador	No comparador TAU
273	Pelizza, L.; Leuci, E.; Maestri, D.; et al. Disorganization in first episode schizophrenia: Treatment response and psychopathological findings from the 2-year follow-up of the "Parma Early Psychosis" program. <i>J Psychiatry Res</i> 2021, 141: 293-300.	Comparador	No comparador TAU
274	Pelizza, L.; Leuci, E.; Maestri, D.; et al. Negative symptoms in first episode schizophrenia: treatment response across the 2-year follow-up of the "Parma Early Psychosis" program. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> 2022, 272(4): 621-632.	Comparador	No comparador TAU
275	Pelizza, L.; Maestri, D.; Leuci, E.; et al. Individual psychotherapy can reduce suicidal ideation in first episode psychosis: Further findings from the 2-year follow-up of the 'Parma Early Psychosis' programme. <i>Clin Psychol Psychother</i> 2022, 29(3): 982-989.	Comparador	No comparador TAU

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
276	Pencer, A.; Addington, J.; Addington, D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence: a 2-year follow-up. <i>Psychiatry Res</i> 2005, 133(1): 35-43.	Comparador	No comparador TAU
277	Penn, D. L.; Uzenoff, S. R.; Perkins, D.; et al. A pilot investigation of the Graduated Recovery Intervention Program (GRIP) for first episode psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2011, 125(2-3): 247-256.	Población	Edad pacientes
278	Penno, S. J.; Hamilton, B.; Petrakis, M. Early Intervention in Psychosis: Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS) Outcomes From a Five-Year Prospective Study. <i>Arch Psychiatr Nurs</i> 2017, 31(6): 553-560.	Población	Edad pacientes
279	Perez, J.; Jin, H.; Russo, D. A.; et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tailored intensive liaison between primary and secondary care to identify individuals at risk of a first psychotic illness (the LEGs study): a cluster randomised controlled trial. <i>Lancet Psychiatry</i> 2015, 2(11): 984-993.	Intervención	No programa de ITP
280	Perry, Y.; Murrigh, R. C.; Varlow, M.; et al. The development and implementation of a pilot CBT for early psychosis service: achievements and challenges. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2015, 9(3): 252-259.	Intervención	No programa de ITP
281	Peterson, L.; Nordentoft, M.; Jeppesen, P.; et al. Improving 1-year outcome in first-episode psychosis: OPUS trial. <i>Br J Psychiatry Suppl</i> 2005, 48: s98-s103.	Población	Edad pacientes
282	Peterson, L.; Jeppesen, P.; Thorup, A.; et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. <i>BMJ</i> 2005, 331(7517): 602.	Población	Edad pacientes
283	Peterson, L.; Jeppesen, P.; Thorup, A.; et al. Substance abuse and first-episode schizophrenia-spectrum disorders. The Danish OPUS trial. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2007, 1(1): 88-96.	Población	Edad pacientes
284	Petrakis, M.; Hamilton, B.; Penno, S.; et al. Fidelity to clinical guidelines using a care pathway in the treatment of first episode psychosis. <i>J Eval Clin Pract</i> 2011, 17(4): 722-728.	Intervención	No programa de ITP
285	Petrakis, M.; Penno, S.; Oxley, J.; et al. Early psychosis treatment in an integrated model within an adult mental health service. <i>Eur Psychiatry</i> 2012, 27(7): 483-488.	Población	Edad pacientes
286	Phillips, L. J.; Cotton, S.; Mihalopoulos, C.; et al. Cost implications of specific and non-specific treatment for young persons at ultra high risk of developing a first episode of psychosis. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2009, 3(1): 28-34.	Intervención	No programa de ITP
287	Pipkin, A. Evidence base for early intervention in psychosis services in rural areas: A critical review. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 15(4): 762-774.	Diseño	Tipo de publicación
288	Polari, A.; Lavoie, S.; Yuen, H. P.; et al. Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. <i>Schizophr Res</i> 2018, 197: 550-556.	Intervención	No programa de ITP
289	Polillo, A.; Foussias, G.; Wong, A. H. C.; et al. ED to EPI: protocol for a pragmatic randomised controlled trial of an SMS (text) messaging intervention to improve the transition from the emergency department to early psychosis intervention for young people with psychosis. <i>BMJ Open</i> 2020, 10(12): e042751.	Diseño	Tipo de publicación

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
290	Pollard, J. M.; Ferrara, M.; Lin, I. H.; et al. Analysis of Early Intervention Services on Adult Judicial Outcomes. <i>JAMA Psychiatry</i> 2020, 77(8): 871-872.	Diseño	Tipo de publicación
291	Poon, M. Y. C.; Siu, A. M. H.; Ming, S. Y.; et al. Outcome analysis of occupational therapy programme for persons with early psychosis. <i>Work</i> 2010, 37(1): 65-70.	Comparador	No comparador TAU
292	Posselt, C. M.; Albert, N.; Nordentoft, M.; et al. The Danish OPUS Early Intervention Services for First-Episode Psychosis: A Phase 4 Prospective Cohort Study With Comparison of Randomized Trial and Real-World Data. <i>Am J Psychiatry</i> 2021, 178(10): 941-951.	Población	Edad pacientes
293	Preti, A.; Meneghelli, A.; Pisano, A.; et al. Risk of suicide and suicidal ideation in psychosis: results from an Italian multi-modal pilot program on early intervention in psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2009, 113(2-3): 145-150.	Comparador	No comparador TAU
294	Preti, A.; Cella, M. Randomized-controlled trials in people at ultra high risk of psychosis: a review of treatment effectiveness. <i>Schizophr Res</i> 2010, 123(1): 30-36.	Intervención	No programa de ITP
295	Puntis, S.; Minichino, A.; de Crescenzo, F.; et al. Specialised early intervention teams for recent-onset psychosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, issue 11, art n° CD013288.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
296	Purser, S.; Tibbo, P.; Aitchison, K. J.; et al. Utilization of health services and the cost of pathways to care in first-episode psychosis in Alberta. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2012, 6: 104.	Diseño	Tipo de publicación
297	Radley, J.; Grant, C.; Barlow, J.; et al. Parenting interventions for people with schizophrenia or related serious mental illness. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2021, 10(10): CD013536.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
298	Rammou, A.; Fisher, H. L.; Johnson, S.; et al. Negative symptoms in first-episode psychosis: Clinical correlates and 1-year follow-up outcomes in London Early Intervention Services. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2019, 13(3): 443-452.	Comparador	No comparador TAU
299	Ramu, N.; Kolliakou, A.; Sanyal, J.; et al. Recorded poor insight as a predictor of service use outcomes: cohort study of patients with first-episode psychosis in a large mental healthcare database. <i>BMJ Open</i> 2019, 9(6): e028929.	Intervención	No programa de ITP
300	Randall, J. R.; Vokey, S.; Loewen, H.; et al. A Systematic Review of the Effect of Early Interventions for Psychosis on the Usage of Inpatient Services. <i>Schizophr Bull</i> 2015, 41(6): 1379-1386.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
301	Rapado-Castro, M.; Calvo, A.; Moreno, C.; et al. Family psycho-education in early onset psychosis: effects on relapse and on the use of clinical services after the first psychotic episode (Results derived from the PIENSA program). <i>Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence</i> 2012, 60(S1): S284 [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
302	Raven, M. EPPIC mirage: Cost-effectiveness of early psychosis intervention. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2013, 47(7): 599-601.	Diseño	Tipo de publicación

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
303	Read, H.; Kohrt, B. A. The History of Coordinated Specialty Care for Early Intervention in Psychosis in the United States: A Review of Effectiveness, Implementation, and Fidelity. <i>Community Ment Health J</i> 2022, 58(5): 835-846.	Diseño	Tipo de publicación
304	Reynolds, S.; Kim, D. J; Brown, E.; et al. Defining disengagement from mental health services for individuals experiencing first episode psychosis: a systematic review. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2019, 54(11): 1325-1335.	Intervención	No programa de ITP
305	Reynolds, S.; Brown, E.; Kim, D. J; et al. The association between community and service level factors and rates of disengagement in individuals with first episode psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2019, 210: 122-127.	Comparador	No comparador TAU
306	Roberts, T.; Gureje, O.; Thara, R.; et al. INTREPID II: protocol for a multistudy programme of research on untreated psychosis in India, Nigeria and Trinidad. <i>BMJ Open</i> 2020, 10(6): e039004.	Diseño	Tipo de publicación
307	Robinson, D. G.; Schooler, N. R.; John, M.; et al. Prescription practices in the treatment of first-episode schizophrenia spectrum disorders: data from the national RAISE-ETP study. <i>Am J Psychiatry</i> 2015, 172(3): 237-248.	Intervención	No programa de ITP
308	Robinson, D. G. Randomized comparison of comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: the RAISE-ETP study. <i>J Am Ac Child Adolesc Psychiatry</i> 2017, 56(10): S340 [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
309	Robinson, D. G.; Schooler, N. R.; Correll, C. U.; et al. Psychopharmacological Treatment in the RAISE-ETP Study: Outcomes of a Manual and Computer Decision Support System Based Intervention. <i>Am J Psychiatry</i> 2018, 175(2): 169-179.	Población	Edad pacientes
310	Robinson, D. G.; Schooler, N. R.; Rosenheck, R. A.; et al. Predictors of Hospitalization of Individuals With First-Episode Psychosis: data From a 2-Year Follow-Up of the RAISE-ETP. <i>Psychiatry Serv</i> 2019, 70(7): 569-577.	Población	Edad pacientes
311	Robinson, D. G.; Schooler, N. R.; Kane, J. M. Long term effects of early intervention services for first episode psychosis: outcomes over five years from the recovery after a 1st episode of schizophrenia-early treatment program (RAISE-ETP). <i>Schizophr Bull</i> 2020, 46(S1): S10-S11.	Diseño	Tipo de publicación
312	Rocha, N. B.; Campos, C.; Figueiredo, J. M.; et al. Social cognition and interaction training for recent-onset schizophrenia: a preliminary randomized trial. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 15(1): 206-212.	Intervención	No programa de ITP
313	Rondeau, M. C.; Iyer, S.; Joober, R.; et al. A randomized controlled evaluation of "extended specialized early intervention service" vs. "regular care" for long-term management of early psychosis. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2010, 4(10): 74. [conference paper]	Diseño	Tipo de publicación
314	Rosenheck, R.; Leslie, D.; Sint, K.; et al. Cost-effectiveness of comprehensive, integrated care for first episode psychosis in the NIMH RAISE early treatment program. <i>Schiz Bull</i> 2016, 42(4): 896-906.	Población	Edad pacientes

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
315	Rosenheck, R.; Mueser, K. T.; Sint, K.; et al. Supported employment and education in comprehensive, integrated care for first episode psychosis: Effects on work, school, and disability income. <i>Schizophr Res</i> 2017, 182: 120-128.	Población	Edad pacientes
316	Rosenheck, R. A.; Estroff, S. E.; Sint, K.; et al. Incomes and Outcomes: Social Security Disability Benefits in First-Episode Psychosis. <i>Am J Psychiatry</i> 2017, 174(9): 886-894.	Población	Edad pacientes
317	Rowland, T.; Birchwood, M.; Singh, S.; et al. Short-term outcome of first episode delusional disorder in an early intervention population. <i>Schizophr Res</i> 2019, 204: 72-79.	Comparador	No comparador TAU
318	Ruggeri, M.; Bonetto, C.; Lasalvia, A.; et al. A multi-element psychosocial intervention for early psychosis (GET UP PIANO TRIAL) conducted in a catchment area of 10 million inhabitants: study protocol for a pragmatic cluster randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2012, 13: 73.	Diseño	Tipo de publicación
319	Ruggeri, M.; Bonetto, C.; Lasalvia, A.; et al. Feasibility and Effectiveness of a Multi-Element Psychosocial Intervention for First-Episode Psychosis: Results From the Cluster-Randomized Controlled GET UP PIANO Trial in a Catchment Area of 10 Million Inhabitants. <i>Schizophr Bull</i> 2015, 41(5): 1192-1203.	Población	Edad pacientes
320	Ruggeri, M.; Birchwood, M.; Preti, A. Feasibility, effectiveness, predictors and moderators of outcome of a multi-element psychosocial intervention for first-episode psychosis in "Real World" community care. Results from the cluster randomized controlled GET UP PIANO trial in a catchment area of 10 million inhabitants. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2016, 10(3). [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
321	Ruggeri, M.; Lasalvia, A.; Santonastaso, P.; et al. Family Burden, Emotional Distress and Service Satisfaction in First Episode Psychosis. Data from the GET UP Trial. <i>Front Psychol</i> 2017, 8: 721.	Población	Edad pacientes
322	Rutigliano, G.; Valmaggia, L.; Landi, P.; et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. <i>J Affect Disord</i> 2016, 203: 101-110.	Comparador	No comparador TAU
323	Schlosser, D. A.; Jacobson, S.; Chen, Q.; et al. Recovery from an at-risk state: clinical and functional outcomes of putatively prodromal youth who do not develop psychosis. <i>Schizophr Bull</i> 2012, 38(6): 1225-1233.	Intervención	No programa de ITP
324	Schooler, N.; Khan, A.; Keefe, R.; et al. Cognitive functioning in first episode psychosis: comparison of a two-year coordinated specialty care program to community care. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2016, 41: S593.	Diseño	Tipo de publicación
325	Schooler, N. Long term effects of early intervention services for first episode psychosis: outcomes over five years from the recovery after a 1st episode of schizophrenia-early treatment program (RAISE-ETP). <i>Neuropsychopharmacology</i> 2019, 44: 1-77 [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
326	Secher, R. G.; Hjorthoj, C. R.; Austin, S. F.; et al. Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. <i>Schizophr Bull</i> 2015, 41(3): 617-626.	Población	Edad pacientes

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
327	Shahrivar, Z.; Alaghand-Rad, J.; Mahmoudi-Gharaei, J.; et al. Integrated standard program in comparison to the usual treatment in adolescents with first episode psychosis: a randomized clinical trial. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2010, 4: 143. [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
328	Sharifi, V.; Alaghand-Rad, J.; Mottaghypour, Y.; et al. Effectiveness of specialized services for first-episode psychosis in Iran: a 12-month randomized controlled trial. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2008, 2: A30-A30 [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
329	Shonin, E.; Van Gordon, W.; Griffiths, M. D. Mindfulness-based interventions: towards mindful clinical integration. <i>Front Psychol</i> 2013, 4: 194.	Diseño	Tipo de publicación
330	Shonin, E.; Van Gordon, W.; Griffiths, M. D. Do mindfulness-based therapies have a role in the treatment of psychosis? <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2014, 48(2): 124-127.	Diseño	Tipo de publicación
331	Sim, K.; Chan, Y. H.; Chong, S. A. A 24-month prospective outcome study of first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder within an early psychosis intervention program. <i>J Clin Psychiatry</i> 2007, 68(9): 1368-1376.	Comparador	No comparador TAU
332	Singh, S.; Grange, T.; Vijaykrishnan, A.; et al. One-year outcome of an early intervention in psychosis service: a naturalistic evaluation. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2007, 1: 282-287.	Comparador	No comparador TAU
333	Sint, K.; Rosenheck, R.; Robinson, D. G.; et al. Accounting for group differences in study retention in a randomized trial of specialized treatment for first episode psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2018, 195: 481-487.	Población	Edad pacientes
334	Skalli, L.; Nicole, L. Programmes pour premiers épisodes psychotiques: Une revue systématique de la littérature = Specialised first-episode psychosis services: A systematic review of the literature. <i>Encephale</i> 2011, 37(S1): S66-S76.	Diseño	Idioma
335	Sommer, I. E.; Tiihonen, J.; van Mourik, A.; et al. The clinical course of schizophrenia in women and men-a nation-wide cohort study. <i>NPJ Schizophr</i> 2020, 6(1): 12.	Intervención	No programa de ITP
336	Španiel, F.; Hrdlicka, J.; Novák, T.; et al. Effectiveness of the information technology-aided program of relapse prevention in schizophrenia (ITAREPS): a randomized, controlled, double-blind study. <i>J Psychiatr Pract</i> 2012, 18(4): 269-280.	Intervención	No programa de ITP
337	Srihari, V. H.; Phutane, V.; Breitborde, N.; et al. Early intervention for psychosis in the U.S. public sector: a pragmatic randomized controlled trial. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2012, 6: 106 [conference paper]	Diseño	Tipo de publicación
338	Srihari, V. H. Developing early intervention service for the US public sector: the STEP clinic. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2012, 6(S1): 1-19 [conference paper].	Comparador	No comparador TAU
339	Srihari, V. H.; Tek, C.; Kucukgoncu, S.; et al. First-Episode Services for Psychotic Disorders in the U.S. Public Sector: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. <i>Psychiatr Serv</i> 2015, 66(7): 705-712.	Población	Edad pacientes
340	Stowkowy, J.; Addington, D.; Liu, L.; et al. Predictors of disengagement from treatment in an early psychosis program. <i>Schizophr Res</i> 2012, 136(1-3): 7-12.	Comparador	No comparador TAU

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
341	Strálin, P.; Skott, M.; Cullberg, J. Early recovery and employment outcome 13 years after first episode psychosis. <i>Psychiatry Res</i> 2019, 271: 374-380.	Comparador	No comparador TAU
342	Subramaniam, M.; Pek, E.; Verma, S.; et al. Diagnostic stability 2 years after treatment initiation in the early psychosis intervention programme in Singapore. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2007, 41(6): 495-500.	Población	Edad pacientes
343	Tait, L.; Lester, H.; Birchwood, M.; et al. Design of the Birmingham Early Detection In untreated psychosis Trial (REDIRECT): cluster randomised controlled trial of general practitioner education in detection of first episode psychosis [ISRCTN87898421]. <i>BMC Health Serv Res</i> 2005, 5(1): 19.	Diseño	No presenta resultados como medidas de resultado
344	Takeuchi, S.; So, R. Effect of a hospital-based multidisciplinary outreach service on readmission prevention for first-episode schizophrenia: A propensity score-matched cohort study. <i>Asian J Psychiatr</i> 2020, 52: 102133.	Intervención	No programa de ITP
345	Tan, L. B. G.; Lo, B. C. Y.; Macrae, C. N. Brief Mindfulness Meditation Improves Mental State Attribution and Empathizing. <i>PLOS ONE</i> 2014, 9(10): e110510.	Intervención	No programa de ITP
346	Tan, X. W.; Shahwan, S.; Satghare, P.; et al. Trends in Subjective Quality of Life Among Patients With First Episode Psychosis-A 1 Year Longitudinal Study. <i>Front Psychiatry</i> 2019, 10: 53.	Población	Edad pacientes
347	Tang, J. Y. M.; Wong, G. H. Y.; Hui, C. L. M.; et al. Early intervention for psychosis in Hong Kong: the EASY programme. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2010, 4(3): 214-219.	Diseño	Diseño del estudio
348	Tang, C.; Subramaniam, M.; Ng, B. T.; et al. Clozapine Use in First-Episode Psychosis: The Singapore Early Psychosis Intervention Programme (EPIP) Perspective. <i>J Clin Psychiatry</i> 2016, 77(11): e1447-e1453.	Comparador	No comparador TAU
349	Tarride, J. E.; Blackhouse, G.; Abdel-Baki, A.; et al. Economic Evaluation of Early Psychosis Interventions From A Canadian Perspective. <i>Can J Psychiatry</i> 2022, [epub ahead of print].	Población	Edad pacientes
350	Thorup, A.; Petersen, L.; Jeppesen, P.; et al. Social network among young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders: results from the Danish OPUS trial. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> 2006, 41(10): 761-770.	Población	Edad pacientes
351	Tindall, R. Multi-perspective accounts of engaging with early intervention services for psychosis: a longitudinal qualitative study. <i>Int J Mental Health Nursing</i> 2019, 28(S1): 3-50 [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
352	Tindall, R.; Simmons, M.; Allott, K.; et al. Disengagement Processes Within an Early Intervention Service for First-Episode Psychosis: A Longitudinal, Qualitative, Multi-Perspective Study. <i>Front Psychiatry</i> 2020, 11: 565.	Diseño	Diseño del estudio
353	Tsiachristas, A.; Thomas, T.; Leal, J.; et al. The cost-effectiveness of early care by dedicated teams for chronic mental health conditions: results from the Oxford-CLAHRC on Early Intervention Psychosis services in England. <i>Int J Integ Care</i> 2016, 16(6): A294.	Diseño	Tipo de publicación

N°	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
354	Urban, S.; Pihet, S.; Jaughey, L.; et al. A randomized controlled trial of the effectiveness of a Computer-Assisted Cognitive Remediation (CACR) program in adolescents with psychosis or at high risk of psychosis: Short term and long term outcomes. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2012, 6(S1) [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
355	Valmaggia, L. R.; McCrone, P.; Knapp, M.; et al. Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. <i>Psychological Medicine</i> 2009, 39(10): 1617-1626.	Comparador	No comparador TAU
356	Verma, S.; Poon, L. Y.; Subramaniam, M.; et al. The Singapore Early Psychosis Intervention Programme (EPIP): a programme evaluation. <i>Asian J Psychiatr</i> 2012, 5(1): 63-67.	Población	Edad pacientes
357	Veru, F.; Jordan, G.; Joobor, R.; et al. Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms. <i>Schizophr Res</i> 2016, 174(1-3): 183-188.	Comparador	No comparador TAU
358	Vesteraager, L.; Christensen, T. O.; Olsen, B.; et al. The effect of cognitive remediation combined with a comprehensive psychosocial programme for patients with first episode schizophrenia: results of the NEUROCOM trial. <i>Schizophr Res</i> 2012, 136(1): S367 [conference paper].	Diseño	Tipo de publicación
359	Vita, A.; Barlati, S.; Ceraso, A.; et al. Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. <i>JAMA Psychiatry</i> 2021, 78(8): 848-858.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
360	Vita, A.; Barlati, S.; Ceraso, A.; et al. Acceptability of cognitive remediation for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Psychol Med</i> 2022, [epub ahead of print].	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
361	Vitger, T.; Austin, S. F.; Petersen, L.; et al. The Momentum trial: the efficacy of using a smartphone application to promote patient activation and support shared decision making in people with a diagnosis of schizophrenia in outpatient treatment settings: a randomized controlled single-blind trial. <i>BMC Psychiatry</i> 2019, 19(1): 185.	Diseño	Tipo de publicación
362	von Reventlow, H. G.; Krüger-Özgürdal, S.; Ruhrmann, S.; et al. Pathways to care in subjects at high risk for psychotic disorders - a European perspective. <i>Schizophr Res</i> 2014, 152(2-3): 400-407.	Comparador	No comparador TAU
363	Waters, H. C.; Ruetsch, C.; Tkacz, J. A claims-based algorithm to reduce relapse and cost in schizophrenia. <i>Am J Manag Care</i> 2019, 25(12): e373-e378.	Diseño	Diseño del estudio
364	Welch, M.; Welch, T. Early psychosis in rural areas. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> 2007, 41(6): 485-494.	Diseño	RS incluye estudios que no cumplen criterios de inclusión
365	Wenk-Sormaz, H. Meditation can reduce habitual responding. <i>Altern Ther Health Med</i> 2005, 11(2): 42-58.	Intervención	No programa de ITP

Nº	Referencia bibliográfica	Motivo exclusión	
366	Westfall, M. B. E.; Kohler, C. G.; Hurford, I.; et al. Pennsylvania coordinated specialty care programs for first-episode psychosis: 6-and 12-month outcomes. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021, 15(5): 1395-1408.	Comparador	No comparador TAU
367	White, C.; Nash, L.; Karageorge, A.; et al. Bridging the gap: A new integrated early intervention service for young people with complex mental health issues. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2022, 16(2): 186-194.	Diseño	Diseño del estudio
368	Wijnen, B. F. M.; Thielen, F. W.; Konings, S.; et al. Designing and testing of a health-economic markov model for prevention and treatment of early psychosis. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> 2020, 20(3): 269-279.	Intervención	No programa de ITP
369	Wong, G. H. Y.; Hui, C. L. M.; Tang, J. Y. M.; et al. Early intervention for psychotic disorders: Real-life implementation in Hong Kong. <i>Asian J Psychiatr</i> 2012, 5(1): 68-72.	Diseño	Tipo de publicación
370	Woodberry, K. A.; McFarlane, W. R.; Giuliano, A. J.; et al. Change in neuropsychological functioning over one year in youth at clinical high risk for psychosis. <i>Schizophr Res</i> 2013, 146(1-3): 87-94.	Comparador	No comparador TAU
371	Wykes, T.; Joyce, E.; Velikonja, T.; et al. The CIRCuITS study (Implementation of cognitive remediation in early intervention services): protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials</i> 2018, 19(1): 183.	Diseño	Tipo de publicación
372	Yap, H. L. Early psychosis intervention. <i>Singapore Med J</i> 2010, 51(9): 689-693.	Diseño	Diseño del estudio
373	Zeidan, F.; Johnson, S. K.; Diamond, B. J.; et al. Mindfulness meditation improves cognition: evidence of brief mental training. <i>Conscious Cogn</i> 2010, 19(2): 597-605.	Intervención	No programa de ITP
374	Zisman-Ilani, Y.; Hurford, I.; Bowen, A.; et al. Evaluating the feasibility of a decision aid to promote shared decision making among young adults with first-episode psychosis: protocol for a pilot study. <i>Pilot Feasibility Stud</i> 2021, 7(1): 22.	Diseño	Tipo de publicación

3. Indicadores para la evaluación de la implementación de un programa de intervención temprana en trastornos psicóticos en España

3.1 Identificación de indicadores

Se realizó una búsqueda bibliográfica no sistemática de la literatura científica y la literatura gris con el objetivo de identificar posibles indicadores de evaluación de los programas de ITP. Para ello, se consultó el siguiente listado de referencias:

Addington, D., et al., 2020 (138); Albert, N., et al., 2017 (100); Álvarez-Jiménez, M., et al., 2009 (139); Anderson, K. K., et al., 2013 (140); Anderson, K. K., et al., 2018 (141); Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis

2016 (27); Bertelsen, M., et al., 2007(125); Bertelsen, M., et al., 2008 (123); Bertolote, J., et al., 2005 (47); Birchwood, M., et al., 2014 (142); Bond, G. R., et al., 2015 (143); Breitborde, N. J. K., et al., 2015 (144); Breitborde, N. J. K., et al., 2018 (145); Breitborde, N. J. K., et al., 2020 (146); Browne, J., et al., 2017 (147); Clarke, A. M., et al., 2019 (148); Cocchi, A., et al., 2011 (149); Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009 (14); Conus, P., et al., 2010 (150); Cullberg, J., et al., 2006 (151); Doyle, R., et al., 2014 (152); Durbin, J, et al., 2019 (153); Edwards, J., et al., 2002 (36); Friis, S., et al., 2005 (154); Gleeson, J. F. M., et al., 2010 (155); Goldberg, K., et al., 2006 (156); Hastrup, L. H., et al., 2013 (157); “Implementing the Early Intervention in Psychosis Access and Waiting Time Standard: Guidance” 2016 (59); Joa, I, et al., 2021 (158); Kozloff, N., et al., 2020 (107); Lalevic, G., et al., 2019 (159); Lambert, M., et al., 2018 (160); Larsen, T. K., et al., 2011 (161); Lau, K. W., et al., 2019 (162); Lecomte, T., et al., 2008 (163); Maraj, A., et al., 2018 (164); Mayoral-van Son, J., et al., 2019 (165); McCrone, P., et al., 2010 (166); Mihalopoulos, C., et al., 2009 (78); Mueser, K. T., et al., 2019 (167); Norman, R. M. G., et al., 2018 (168); Nossel, I., et al., 2018 (124); Petersen, L., et al., 2005 (53); Phillips, L., et al., 2009 (169); Reynolds, S., et al., 2019 (170); Roe, D., et al., 2021 (171); Rosenheck, R., et al., 2016 (172); Secher, R. G., et al., 2015 (173); Selick, A., et al., 2021 (174); Schimmelmann, B. G., et al., 2006 (175); Schöttle, D., et al., 2018 (176); Stowkowy, J., et al., 2012 (177); Turner, M. A., et al., 2007 (178); Turner, M. A., et al., 2009 (126) y Wong, K. K., et al., 2011 (81).

3.2 Selección de indicadores

Para el ejercicio de selección de indicadores se contactó con los coordinadores de diversos programas de ITP en España para solicitar su colaboración. En concreto, se contactó y se recibió respuesta del Programa de Intervención Precoz para Primeros Episodios Psicóticos de la Comunidad Foral de Navarra; del Programa de Intervención Temprana en Psicosis de Cantabria; del Programa de Intervención en Psicosis Adolescente del Hospital Gregorio Marañón, de la Comunidad de Madrid; del Programa Tratamiento de Primeros Episodios Psicóticos del Hospital Francisc de Borja de Gandía de la Comunidad Valenciana y de la Direcció de Salut Mental del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, de Cataluña. También se contactó con la asociación de pacientes AMAFE (Asociación Española de Apoyo en Psicosis – Asociación Madrileña de Amigos y Familiares de Personas con Esquizofrenia).

Todos los profesionales y pacientes firmaron un documento de declaración de conflicto de intereses y compromiso de confidencialidad y recibieron el documento con los 107 indicadores identificados. Se les solicitó que otorgaran a cada indicador una puntuación de entre 1 y 9 puntos, considerándose una puntuación de 1 a 3 puntos como indicador no relevante,

de entre 4 y 6 puntos como indicador sin relevancia clínica y de entre 7 y 9 puntos como indicador de relevancia crítica para la toma de decisiones. Se obtuvo una respuesta completa por parte de los cinco profesionales y una respuesta parcial por parte de la asociación de pacientes AMAFE. Este primer ejercicio de priorización solo permitió excluir un número limitado de indicadores debido a la alta puntuación (≥ 7 puntos) recibida por muchos de ellos.

Seguidamente, se planteó un segundo ejercicio de priorización, modificando la metodología de priorización de una puntuación de 1 a 9 puntos a la selección de un máximo de tres o cuatro indicadores priorizados por cada desenlace de interés. Se obtuvo respuesta completa de dos profesionales y una respuesta parcial de un tercer profesional. La asociación de pacientes AMAFE declinó su participación debido a las dificultades encontradas en la realización del primer ejercicio por el uso de terminología demasiado técnica en la formulación de los indicadores. Se consideró relevante priorizar una cifra total de 20 indicadores tras revisión del documento de consenso del programa PAE-TPI de Cataluña (2). Sin embargo, el desarrollo de este ejercicio no permitió la selección de un número adecuado de indicadores para dar respuesta al objetivo planteado. Tras constatarse la limitación metodológica existente, el equipo autor consideró necesario revisar el proceso metodológico de selección de indicadores. Se realizó un ejercicio de revisión de los potenciales indicadores con la finalidad de identificar indicadores cuya información podía ser complementaria a la aportada por otros indicadores identificados y se establecieron sinergias entre los indicadores seleccionados. Este proceso fue posteriormente revisado y validado por las asesoras clínicas y autoras del presente informe (ABV, ELP), obteniéndose un listado de 49 potenciales indicadores.

3.3 Priorización de indicadores

Se definió una fórmula para la priorización de los indicadores seleccionados. En la fórmula se consideró necesario que el peso de la evidencia ya existente (literatura y evidencia del uso del indicador en programas de ITP en funcionamiento, 50 % del peso total en la fórmula) quedase equilibrado con la visión de los profesionales de ITP (50 % del peso total en la fórmula). El motivo de esta elección fue doble. Por un lado, un objetivo fue recoger los indicadores más comúnmente comunicados en la literatura y ya aplicados por los programas de ITP existentes en nuestro país. Por el otro lado, quisimos considerar indicadores que a pesar de no contar con tanta implantación ni en nuestro país ni en la literatura científica, gozaran del respaldo por parte de los profesionales de los programas de ITP.

Para la puntuación del criterio 1 de la fórmula de priorización (Puntuación profesionales ITP) se consideró la puntuación media obtenida

por cada indicador en las puntuaciones otorgadas por los cinco profesionales de los programas de ITP en la primera fase (ver apartado selección). No se consideraron las valoraciones recibidas por los pacientes debido a que no completaron la totalidad del primer ejercicio, ni de los profesionales en la segunda fase por la ausencia de respuesta del 40 % de los profesionales encuestados. Cuando el proceso de selección previo provocó la fusión de dos o más indicadores, se calculó la puntuación media de entre las obtenidas por cada indicador fusionado. La puntuación máxima de este criterio dentro de la fórmula de priorización fue de 0,8 puntos. Para la puntuación del criterio 2 (Puntuación revisión literatura) se utilizó la revisión no sistemática realizada para la identificación de los indicadores en la literatura (consultable en el apartado identificación). La puntuación máxima dentro de la fórmula fue de 1,2 puntos. Para la puntuación del criterio 3 (Puntuación Programas ITP España) se realizó una revisión no sistemática de documentos de consenso de los programas de ITP estatales y del Libro Blanco de la ITP en España (7). Se han considerado indicadores utilizados en los siguientes programas: Programa Asistencial para las Fases Iniciales de las Psicosis (PAFIP) del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria; Programa de Atención Específica a las personas con Trastornos Psicóticos Incipientes (PAE-TPI), Cataluña; Programa HIPATYA, País Vasco; Programa de Intervención en Psicosis Adolescente (PIENSA), Hospital Universitario Gregorio Marañón, Comunidad de Madrid; Programa de Prevención de Psicosis (P3), Torrelavega, Cantabria; Programa de Primeros Episodios Psicóticos del Hospital de Cruces (CRUPEP); Programa Tratamiento de Primeros Episodios Psicóticos (PTPEP), Valencia Clínico Malvarrosa, Comunidad Valenciana; Programa Tratamiento de Primeros Episodios Psicóticos (PTPEP), Gandía, Comunidad Valenciana; Programa Tratamiento de Primeros Episodios Psicóticos (PTPEP), La Ribera, Comunidad Valenciana y Unidad de Atención Temprana Integrada y Comunitaria (UATIC), Comunidad de Madrid. Debido a las limitaciones temporales existentes para la realización del presente informe no ha sido posible contactar de manera directa con profesionales de los programas de ITP para solicitar información de los indicadores evaluados. La puntuación máxima dentro de la fórmula fue de 0,8 puntos.

Para la puntuación del criterio 4 (Puntuación priorización expertas clínicas) se realizó una priorización individualizada del listado de 49 indicadores seleccionados por parte de cada asesora clínica: Dra. Esther Lobo, Servei de Salut Mental i Addiccions, Badalona Serveis Assistencials, Cataluña y Dra. Ana Barajas, Centre d'Higiene Mental Les Corts, Cataluña. Cada asesora priorizó un total de 20 indicadores considerando la pregunta de investigación definida según la PICO-D del presente informe. Las asesoras también consideraron que existiera una correcta representatividad de los tres tipos de indicadores (estructura, proceso y resultado) y de los cuatro dominios de interés (efectividad clínica, impacto económico, impacto social

e impacto organizativo). Ambas justificaron los motivos de priorización de cada uno de los 20 indicadores. No fue necesario establecer un sistema de consenso dado que el criterio 4 estableció puntuaciones diferenciadas según si ninguna, una o las dos asesoras clínicas priorizaban el indicador. La puntuación máxima dentro de la fórmula fue de 1,2 puntos.

A continuación se presenta la **Tabla A2**, que muestra los 22 indicadores priorizados, y la **Tabla A3**, que presenta los 27 indicadores no priorizados en este proceso.

Tabla A2. Listado de los 22 indicadores seleccionados para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España. La tabla presenta el título, el código, el tipo de indicador, la dimensión, el desenlace y la puntuación obtenida en la fórmula de priorización. Los indicadores se presentan ordenados, en primer lugar, según la dimensión a la que pertenecen, en segundo lugar, según el desenlace y en tercer lugar según el tipo de indicador.

Título	Código	Tipo de indicador	Dimensión	Desenlace	Puntuación priorización
Número (%) de casos PEP incluidos en el programa de ITP con duración promedio de la psicosis sin tratar (DUP) superior a 12 semanas respecto al total de casos PEP incluidos	[2-EFF-crib]	Resultado	Efectividad clínica	Cribado de casos por parte del programa de ITP	4,00 puntos
Número de casos con EMAR, PEP o en fase de recuperación de PEP detectados por el programa de ITP en la población general por cada 100000 habitantes	[1-EFF-crib]	Resultado	Efectividad clínica	Cribado de casos por parte del programa de ITP	2,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran los síntomas positivos y/o negativos tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa	[5-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	3,80 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran la funcionalidad social tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	[8-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	3,70 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran la funcionalidad educacional u ocupacional tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	[11-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	3,60 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con percepción de recuperación personal y mejora de la calidad de vida tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	[10-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	3,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP con uno o más ingresos hospitalarios (programados o urgentes) tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	[20-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	3,50 puntos

Tabla A2. Listado de los 22 indicadores seleccionados para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España. La tabla presenta el título, el código, el tipo de indicador, la dimensión, el desenlace y la puntuación obtenida en la fórmula de priorización. Los indicadores se presentan ordenados, en primer lugar, según la dimensión a la que pertenecen, en segundo lugar, según el desenlace y en tercer lugar según el tipo de indicador. (continuación)

Título	Código	Tipo de indicador	Dimensión	Desenlace	Puntuación priorización
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP con una o más conductas suicidas a los 12, 24 y 36 meses tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	[23-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	3,30 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran su estado de funcionamiento global tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa	[6-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	2,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP, activos en el programa de ITP, con abuso de sustancias psicoactivas (alcohol, cannabis, etc.) mantenido o activo tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa que presentaron abuso de sustancias psicoactivas	[16-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	2,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con una encuesta de satisfacción positiva tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa	[13-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	2,40 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP cumplidores o implicados con el tratamiento (farmacológico y/o no farmacológico) prescrito dentro del programa ITP durante el tiempo de duración del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP con indicación de tratamiento activos en el programa	[3-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	2,20 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran el funcionamiento cognitivo (escala estandarizada y validada) tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa	[7-EFF-rec]	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	2,20 puntos
Número (%) de CCAA / provincias con ≥ 1 iniciativa de divulgación informativa de vías de acceso y funcionamiento del programa ITP dirigidas a profesionales y población general respecto al total de CCAA / provincias españolas	[2-SOC-acc]	Estructura	Impacto social	Accesibilidad al programa de ITP	2,45 puntos
Número (%) de unidades de ITP que realizan y gestionan ≥ 1 reunión de coordinación con centros de Salud Mental, Atención Primaria y Atención Hospitalaria respecto al total de unidades de ITP	[4-ORG-coord]	Estructura	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	2,85 puntos

Tabla A2. Listado de los 22 indicadores seleccionados para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España. La tabla presenta el título, el código, el tipo de indicador, la dimensión, el desenlace y la puntuación obtenida en la fórmula de priorización. Los indicadores se presentan ordenados, en primer lugar, según la dimensión a la que pertenecen, en segundo lugar, según el desenlace y en tercer lugar según el tipo de indicador. (continuación)

Título	Código	Tipo de indicador	Dimensión	Desenlace	Puntuación priorización
Número (%) de programas de ITP con una guía específica de ITP (acceso / derivación / intervención) respecto al total de programas de ITP	[2-ORG-coord]	Estructura	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	2,25 puntos
Número (%) de unidades o programas de ITP con ≥ 1 iniciativa de formación y evaluación continuada del equipo de salud mental sobre atención al trastorno psicótico respecto al total de unidades o programas de ITP	[5-ORG-coord]	Estructura	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	2,20 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP atendidos <15 días tras la derivación al programa de ITP respecto al total de casos EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP atendidos	[10-ORG-coord]	Proceso	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	3,05 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP con evaluación integral a los 3 meses de inclusión en el programa de ITP respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos	[11-ORG-coord]	Proceso	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	2,65 puntos
Número (%) de casos en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa de ITP con un plan de crisis y de prevención de recaídas elaborado conjuntamente con paciente y entorno tras inicio del programa y respecto al total de casos en fase de recuperación tras PEP incluidos	[2-ORG-cont]	Proceso	Impacto organizativo	Continuidad asistencial dentro del programa de ITP (o desvinculación)	2,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa de ITP con desvinculación completa (tipo I), con desvinculación y reincorporación por hospitalización (tipo II) o con reincorporación como paciente ambulatorio/a (tipo III) respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos	[1-ORG-cont]	Resultado	Impacto organizativo	Continuidad asistencial dentro del programa de ITP (o desvinculación)	3,80 puntos
Coste-efectividad incremental (CEI) por paciente EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP tras inclusión en el programa de ITP	[1-ECO-c/e]	Resultado	Impacto económico	Coste-efectividad de los programas de ITP	3,80 puntos

Tabla A3. Listado de los indicadores no priorizados para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España. La tabla presenta el título, el código, el tipo de indicador, la dimensión, el desenlace y la puntuación obtenida en la fórmula de priorización. Los indicadores se presentan ordenados según la puntuación obtenida en la fórmula de priorización.

Título	Código	Tipo de indicador	Dimensión	Desenlace	Puntuación priorización
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP con uno o más efectos adversos relacionados con la medicación antipsicótica prescrita en el programa detectados y monitorizados respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	22-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	2,10 puntos
Número (%) de casos atendidos en el programa de ITP según la procedencia de derivación (urgencias, hospitalización, atención primaria, centro de salud mental, servicios educativos, servicios sociales, otros) respecto al total de casos atendidos	3-SOC-acc	Proceso	Impacto social	Accesibilidad al programa de ITP	2,10 puntos
Número (%) de unidades de ITP que mantienen un registro de casos de EMAR/PEP asociado al programa ITP respecto al total de unidades de ITP	1-ORG-coord	Estructura	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	2,10 puntos
Número (%) de unidades de ITP con recursos humanos suficientes (≥ 1 profesional contratado o liberado para la realización exclusiva de tareas asociadas al programa de ITP) y un equipo multidisciplinar constituido para el mantenimiento del programa de ITP respecto al total de unidades de ITP	6-ORG-coord	Estructura	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	2,10 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP con suicidio consumado a los 12, 24 y 36 meses tras el inicio del programa de ITP respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	24-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	2,10 puntos
Número (%) de casos PEP activos en el programa de ITP con transición a fase de recuperación (remisión completa de síntomas positivos y negativos) a los 6, 12 y 18 meses tras inclusión respecto al total de casos PEP activos	2-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	2,00 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP en los que se mantiene o mejora la carga familiar del cuidador/es (escala estandarizada y validada) tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa con cuidadores familiares	9-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	1,90 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa ITP que tras la inclusión en el programa sean capaces de estudiar y/o trabajar (no tener incapacitación laboral temporal o permanente debida exclusivamente al trastorno psicótico) respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP desempleados incluidos	1-SOC-ret	Resultado	Impacto social	Retorno social del programa de ITP	1,90 puntos

Tabla A3. Listado de los indicadores no priorizados para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España. La tabla presenta el título, el código, el tipo de indicador, la dimensión, el desenlace y la puntuación obtenida en la fórmula de priorización. Los indicadores se presentan ordenados según la puntuación obtenida en la fórmula de priorización (continuación).

Título	Código	Tipo de indicador	Dimensión	Desenlace	Puntuación priorización
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP exitos por cualquier motivo (tasa de mortalidad) a los 12, 24 y 36 meses tras el inicio del programa de ITP respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	25-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	1,80 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa ITP que se encuentran en situación de precariedad económica (no disponen de hogar o ingresos económicos) tras entrada en el programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos	2-SOC-ret	Resultado	Impacto social	Retorno social del programa de ITP	1,65 puntos
Número (%) de casos EMAR activos en el programa de ITP sin transición a PEP a los 6, 12 y 18 meses tras inclusión respecto al total de casos EMAR activos	1-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	1,60 puntos
Número (%) de casos en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con una o más recaídas a los 12, 24 y 36 meses tras inicio del programa y respecto al total de casos en fase de recuperación tras PEP activos	18-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	1,50 puntos
Número (%) de unidades de ITP con evaluación de la adecuación del programa ITP respecto al total de unidades de ITP	3-ORG-coord	Estructura	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	1,50 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP con una o más atenciones en urgencias hospitalarias tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	19-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	1,45 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa ITP con duración promedio de la hospitalización superior a 30 días respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos y con ≥ 1 hospitalización registrada	21-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	1,45 puntos
Número (%) de familiares (entorno) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con encuesta de satisfacción positiva tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	14-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	1,30 puntos
Número (%) de CCAA / provincias con un pacto territorial para mejorar la detección, intervención y pronóstico del trastorno psicótico incipiente respecto al total de CCAA / provincias españolas	1-SOC-acc	Estructura	Impacto social	Accesibilidad al programa de ITP	1,30 puntos

Tabla A3. Listado de los indicadores no priorizados para la evaluación de la implementación de un programa de ITP en España. La tabla presenta el título, el código, el tipo de indicador, la dimensión, el desenlace y la puntuación obtenida en la fórmula de priorización. Los indicadores se presentan ordenados según la puntuación obtenida en la fórmula de priorización (continuación).

Título	Código	Tipo de indicador	Dimensión	Desenlace	Puntuación priorización
Número (%) de visitas realizadas por cada miembro del equipo multidisciplinar (facultativo/a, psicosociales, domiciliarias y de enfermería) en la unidad de ITP respecto al total de visitas realizadas por los profesionales de la unidad de ITP	8-ORG-coord	Resultado	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	1,30 puntos
Coste-efectividad incremental (CEI) por paciente EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP ingresado en centro hospitalario o sociosanitario (residential care) tras inclusión en el programa de ITP	2-ECO-c/e	Resultado	Impacto económico	Coste-efectividad de los programas de ITP	1,25 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que viven de manera independiente tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	12-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	1,00 puntos
Número (%) de unidades de ITP con $\geq 50\%$ de profesionales con percepción positiva del funcionamiento del programa de ITP respecto al total de unidades de ITP	7-ORG-coord	Resultado	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	1,00 puntos
Número (%) de casos EMAR activos en el programa de ITP que muestran remisión completa de síntomas prodrómicos o déficits funcionales tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR activos	4-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	0,80 puntos
Número (%) de casos PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con psicosis resistente al tratamiento recibido dentro del programa respecto al total de casos PEP activos y tratados en el programa	15-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	0,70 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP matriculados en estudios e incluidos en el programa ITP que continúan los estudios tras entrada en el programa, respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP matriculados en estudios e incluidos	3-SOC-ret	Resultado	Impacto social	Retorno social del programa de ITP	0,70 puntos
Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con requerimientos judiciales tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos	17-EFF-rec	Resultado	Efectividad clínica	Recuperación tras la entrada en el programa de ITP	0,50 puntos
Número (%) de unidades de ITP que reportan ≥ 1 desviación del protocolo del programa ITP respecto al total de unidades de ITP	9-ORG-coord	Resultado	Impacto organizativo	Coordinación asistencial dentro del programa de ITP	0,50 puntos
Coste-efectividad incremental por paciente EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP debido al uso de servicios policiales o judiciales tras inclusión en el programa de ITP	3-ECO-c/e	Resultado	Impacto económico	Coste-efectividad de los programas de ITP	0,50 puntos

3.4 Definición de indicadores

Seguidamente se presentan las fichas correspondientes a los 22 indicadores priorizados. Los indicadores se muestran ordenados según la puntuación obtenida en la fórmula de priorización (de mayor a menor puntuación). Para cada indicador priorizado se ha definido una ficha que incluye la información más relevante de cada uno de ellos.

Cada ficha de indicador incluye:

- El título: título completo del indicador, explicitando el numerador y el denominador.
- La fórmula de cálculo: propuesta de fórmula de cálculo para obtener el resultado del indicador definido. En los indicadores de efectividad clínica, donde aplica (valoración de la sintomatología), la fórmula de cálculo se ha definido según los casos activos en el programa, debido a que el uso del número total de pacientes incluidos en el programa de ITP como denominador podría no permitir representar correctamente la efectividad detectada por cada indicador.
- El tipo de indicador: puede ser de estructura, proceso o resultado (122).
- La dimensión y el desenlace: definidas según la **Tabla 3** (consultable en la sección II.5.4 de métodos).
- La definición: breve caracterización del objetivo de cada indicador.
- La interpretación o estándar: se ha realizado una revisión de la literatura para definir posibles estándares de interpretación para cada indicador. Sin embargo, en muchos indicadores no ha sido posible obtener datos objetivos para definir un estándar de interpretación. En estos casos, el estándar se indica por establecer y se sugiere considerar una medida tentativa de entre el 70 y el 80 % de cumplimiento.
- Las fuentes de datos para obtenerlo: se sugieren fuentes de datos que pueden proporcionar la información necesaria para el cálculo de cada indicador.
- La justificación: breve justificación del interés de analizar los resultados de cada indicador definido.
- La puntuación obtenida en la fórmula de priorización y la posición: relación de la puntuación obtenida en la fórmula

de priorización y la posición del indicador en el listado, considerando la puntuación obtenida.

- Bibliografía seleccionada: referencias bibliográficas consultadas a lo largo de la realización del informe por parte del equipo autor y que se consideran de interés para cada indicador definido.

Ficha del indicador 1: Duración promedio de la psicosis sin tratar [2-EFF-crib]	
Título	Número (%) de casos PEP incluidos en el programa de ITP con duración promedio de la psicosis sin tratar (DUP) superior a 12 semanas respecto al total de casos PEP incluidos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos PEP con DUP superior a 12 semanas}}{\text{Número de casos PEP incluidos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Cribado de casos por parte del programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes cuyo período de tiempo transcurrido entre los primeros síntomas claramente psicóticos y el inicio del tratamiento supera al recomendable para un programa de atención precoz a la psicosis.
Estándar	Menor del 30 %
Fuentes de datos	Para el cálculo de la DUP: <ul style="list-style-type: none"> • Fecha de inicio de la sintomatología psicótica: fuentes de datos del SNS (ingreso hospitalario, atención en AP) • Fecha de inicio del tratamiento antipsicótico: programa de ITP Para el cálculo del número de pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • Número de pacientes PEP incluidos: programa de ITP
Justificación	Diversos estudios han señalado una relación causal entre una mayor duración de la DUP y un peor pronóstico de los trastornos psicóticos. Una proporción significativa de pacientes con DUP superior al estándar puede ser indicativa de alguna disfunción en el cribado de casos por parte del programa de ITP.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	4,00 puntos. Primera posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Marshall M.; et al. Arch. Gen. Psych. 2005 (17); Perkins, D.O.; et al. Am. J. Psych. 2005 (179); Fraguas, D.; et al. Schizophr. Res. 2014 (18); Penttilä, M.; et al. Br. J. Psych. 2014 (180); Tang, J.M.; et al. Schizophr. Res. 2014 (181)

CRIB: cribado; DUP: duration of untreated psychosis; EFF: efectividad clínica; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; SNS: sistema nacional de salud.

Ficha del indicador 2: Mantenimiento o mejora de los síntomas psicóticos [5-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran los síntomas positivos y/o negativos tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos con estabilización o mejora de síntomas psicóticos}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras entrada en el programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes que consiguen estabilizar o mejorar los síntomas psicóticos tras la entrada en el programa de ITP. Los síntomas psicóticos deben ser evaluados mediante una escala estandarizada y validada, por ejemplo la escala <i>Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)</i> , la escala <i>Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)</i> , las escalas <i>Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)</i> y <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)</i> o la escala <i>Clinical Global Impressions Severity Scale (CGI-S)</i> .*
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	Numerosos estudios han señalado la importancia del control de los síntomas psicóticos en pacientes con trastorno psicótico para evitar las recaídas, mejorar el funcionamiento de los pacientes y alcanzar la remisión clínica del trastorno. Una proporción de pacientes significativa con estabilización o mejora de los síntomas psicóticos es indicativa de un correcto funcionamiento del programa de ITP.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,80 puntos. Segunda posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Petersen L.; et al. <i>Br J Psychiatry</i> 2005 (53); Correll C. U.; et al. <i>JAMA Psychiatry</i> 2018 (182); Breitborde N. J.K.; et al. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2021 (183)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación. * Ver detalles de las escalas en el anexo 1.

Ficha del indicador 3: Desvinculación del programa de ITP [1-ORG-cont]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa de ITP con desvinculación completa (tipo I), con desvinculación y reincorporación por hospitalización (tipo II) o con reincorporación como paciente ambulatorio/a (tipo III) respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos con desvinculación tipo I,II o III}}{\text{Número de casos incluidos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Impacto organizativo del programa de ITP. Continuidad asistencial dentro del programa de ITP (o desvinculación)
Definición	Define la proporción de pacientes que se desvinculan del programa de ITP tras haber accedido al mismo y cuántos de estos casos se reincorporan posteriormente al programa de ITP.
Estándar	Menor del 30 %
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	La capacidad del programa de ITP de mantener la continuidad asistencial de los pacientes es imprescindible para garantizar un correcto funcionamiento del mismo. Se puede valorar el cálculo conjunto de los pacientes desvinculados del programa (desvinculaciones tipo I, tipo II y tipo III) o el cálculo individualizado de los pacientes desvinculados del programa (desvinculaciones tipo I, tipo II y tipo III por separado).
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,80 puntos. Tercera posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Bertolote J.; McGorry P. Br J Psychiatry 2005 (47); Stowkowy J.; et al. Schizophr Res 2012 (177); Maraj A.; et al. Schizophr Res 2018 (164)

CONT: continuidad asistencial; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; ORG: impacto organizativo.

Ficha del indicador 4: Coste-efectividad del programa de ITP [1-ECO-c/e]	
Título	Coste-efectividad incremental (CEI) por paciente EMAR, PEP o en fase de recuperación tras PEP tras inclusión en el programa de ITP
Fórmula de cálculo	$CEI = \frac{\text{Coste A} - \text{Coste B}}{\text{Medida resultado A} - \text{Medida resultado B}}$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Impacto económico del programa de ITP. Coste-efectividad de los programas de ITP
Definición	Cálculo de la diferencia en el coste de dos intervenciones y la diferencia entre sus resultados, que permite definir el coste incremental de la alternativa más eficaz.
Estándar	≤ 30 000 EUR (España)
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP, fuentes de datos del SNS (presupuestos, etc.)
Justificación	En un entorno de recursos económicos limitados y necesidades de atención sanitaria elevadas es necesario evaluar el grado de coste-efectividad de la implantación de los programas de ITP en comparación con la atención convencional a los trastornos psicóticos.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,80 puntos. Cuarta posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Bertolote J.; McGorry P. Br J Psychiatry 2005 (47); Cocchi A.; et al. Early Interv Psychiatry 2011 (149); Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009 (14); Rosenheck R.; et al. Schizophr Bull 2016 (172)

C/E: coste-efectividad; ECO: impacto económico; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; SNS: sistema nacional de salud.

Ficha del indicador 5: Funcionalidad social [8-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran la funcionalidad social tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos con estabilización o mejora de la funcionalidad social activos en el programa de ITP}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras entrada en el programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes que consiguen estabilizar o mejorar su funcionalidad social tras la entrada en el programa de ITP. La funcionalidad social debe ser evaluada mediante una escala estandarizada y validada, como la escala <i>Social Functioning Scale</i> (SFS). Este indicador puede solaparse parcialmente con el indicador número 14.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	La funcionalidad social es una parte clave de la evolución de los pacientes con trastornos psicóticos. El aislamiento social y la falta de contactos estrechos son frecuentes en los pacientes y los contactos sociales puede ser fuente de ansiedad. Por este motivo, es de interés evaluar el impacto positivo que pueda ejercer el programa de ITP en la funcionalidad social de los pacientes.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,70 puntos. Quinta posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Breitborde N. J.K.; et al. Early Interv Psychiatry 2021 (183); Lecomte T.; et al. Schizophr Res 2008 (163); Turner M. A. et al. Acta Psychiatr Scand 2009 (126)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación.

Ficha del indicador 6: Funcionalidad educacional y/o ocupacional [11-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran la funcionalidad educacional u ocupacional tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos con estabilización o mejora de la funcionalidad educacional u ocupacional activos en el programa de ITP}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras entrada en el programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes que consiguen estabilizar o mejorar su funcionalidad social tras la entrada en el programa de ITP. La estabilización o mejora de la funcionalidad educacional u ocupacional puede definirse como el mantenimiento o el inicio de una actividad educacional y/o laboral tras la entrada en el programa de ITP. Este indicador puede solaparse parcialmente con el indicador número 14.
Estándar	Similar a la población general en el 90% de los casos
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	La mejora de la funcionalidad educacional y/o laboral es de gran relevancia para la evolución favorable de los pacientes con trastornos psicóticos. El desempeño de una actividad laboral genera un beneficio transversal en los pacientes, no solo a nivel económico, sino también de autoestima y mejora de los síntomas psicóticos. Este indicador es de especial relevancia en el contexto del presente informe, cuya población de interés es de 14 a 35 años.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,60 puntos. Sexta posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Bertolote J.; McGorry P. Br J Psychiatry 2005 (47); Petersen L.; et al. Br J Psychiatry 2005 (53); Lalevic G. et al. Ir J Psychol Med 2019 (159)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación.

Ficha del indicador 7: Recuperación personal y mejora de la calidad de vida [10-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con percepción de recuperación personal y mejora de la calidad de vida tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos con percepción de recuperación personal y mejora de la calidad de vida activos en el programa de ITP}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras entrada en el programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes que consideran que su recuperación personal y su calidad de vida han mejorado tras la entrada en el programa de ITP. La percepción de la recuperación personal y la mejora de la calidad de vida debe ser evaluada mediante una escala estandarizada, como por ejemplo la escala <i>Quality of Life Scale</i> (QLS) o la escala <i>World Health Organization Quality of Life</i> (WHOQOL-BREF)*. Este indicador puede solaparse parcialmente con el indicador número 14.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	La percepción de recuperación y mejora de la calidad de vida de los pacientes incluidos en el programa de ITP es fundamental para generar alianzas terapéuticas y promover el cumplimiento del tratamiento y la vinculación al programa. Este indicador puede proporcionar información complementaria al indicador número 18.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,50 puntos. Séptima posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009 (14); Turner M. A. et al. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2009 (126); Lambert M.; et al. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018 (160)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación. * Ver detalles de las escalas en el anexo 1.

Ficha del indicador 8: Ingresos hospitalarios [20-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con uno o más ingresos hospitalarios (programados o urgentes) tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos activos en el programa de ITP con ingresos hospitalarios}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras la entrada en el programa de ITP.
Definición	Define la proporción de pacientes que, tras la entrada en el programa de ITP, han requerido uno o más ingresos hospitalarios programados o urgentes. Se excluyen las atenciones en urgencias hospitalarias que finalizan sin ingreso.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Para el cálculo de los ingresos hospitalarios: fuentes de datos del SNS. Para el cálculo del número de pacientes: datos propios del programa de ITP.
Justificación	El requerimiento de ingreso hospitalario tras la entrada en el programa de ITP puede ser indicativo de baja efectividad de la intervención. Es relevante considerar diferenciar entre ingresos hospitalarios programados, los cuales pueden ser una intervención terapéutica necesaria para el paciente, de los ingresos hospitalarios urgentes, sugestivos de la desestabilización del paciente con trastorno psicótico.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,50 puntos. Octava posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Bertolote J.; McGorry P. Br J Psychiatry 2005 (47); Bertelsen M.; et al. Arch Gen Psychiatry 2008 (123); Nossel I; et al. Psychiatric Services 2018 (124)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Ficha del indicador 9: Conductas suicidas [23-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con una o más conductas suicidas a los 12, 24 y 36 meses tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos activos en el programa de ITP con conductas suicidas}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado.
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras la entrada en el programa de ITP.
Definición	Define la proporción de pacientes que tras la entrada en el programa de ITP ha realizado una o más tentativas autolíticas. Se excluyen los casos que exclusivamente presentan pensamientos autolíticos.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Para el cálculo de las tentativas autolíticas: fuentes de datos del SNS. Para el cálculo del número de pacientes: datos propios del programa de ITP.
Justificación	Los pacientes con trastornos psicóticos muestran una tasa de suicidio significativamente superior a la población general. Las tentativas de suicidio son una expresión muy relevante de la desestabilización del paciente con trastorno psicótico que requieren de un abordaje terapéutico específico para prevenir la conducta suicida.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,30 puntos. Novena posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Bertolote J.; McGorry P. Br J Psychiatry 2005 (47); Bertelsen M; et al. Br J Psychiatry 2007 (125); Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis 2016 (27)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Ficha del indicador 10: Lista de espera [10-ORG-coord]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP atendidos antes de 15 días tras la derivación al programa de ITP respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP atendidos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos atendidos en el programa de ITP antes de 15 días}}{\text{Número de casos atendidos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Proceso.
Dimensión y desenlace	Impacto organizativo del programa de ITP. Coordinación asistencial dentro del programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes que han sido atendidos por el programa de ITP en las dos semanas siguientes tras la derivación al programa. Se considera atención un primer contacto del paciente (presencial o telefónico) y/o primera visita exploratoria.
Estándar	Entre el 60 y el 100 %
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	Uno de los objetivos del programa de ITP es garantizar una correcta accesibilidad al programa tras la derivación. Los períodos de espera muy largos tienen un impacto relevante en el estado del paciente con trastornos psicóticos y en su posterior vinculación al programa. Por este motivo, es necesario evaluar la coordinación asistencial del programa de ITP para garantizar que el programa sea capaz de establecer un primer contacto con el paciente en las dos primeras semanas tras la derivación. Este indicador guarda una relación parcial con los indicadores número 1 y 3.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	3,05 puntos. Décima posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009 (14); <i>Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis 2016</i> (27); "Implementing the Early Intervention in Psychosis Access and Waiting Time Standard: Guidance" 2016 (59).

COORD: coordinación asistencial; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; ORG: impacto organizativo.

Ficha del indicador 11: Reuniones de coordinación [4-ORG-coord]	
Título	Número (%) de unidades de ITP que realizan y gestionan ≥ 1 reunión de coordinación con centros de Salud Mental, Atención Primaria y Atención Hospitalaria respecto al total de unidades de ITP
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de unidades de ITP con } \geq 1 \text{ reunión de coordinación gestionada}}{\text{Número de unidades de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Estructura
Dimensión y desenlace	Impacto organizativo del programa de ITP. Coordinación asistencial dentro del programa de ITP
Definición	Define la proporción de unidades de ITP que realizan y gestionan como mínimo una reunión de coordinación con otros actores del SNS, como los centros de Salud Mental, de Atención Primaria y de Atención Hospitalaria de zona.
Estándar	100 % de las unidades de ITP
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	Para garantizar un correcto funcionamiento del programa de ITP es necesaria una buena coordinación asistencial a todos los niveles del SNS. Por ello, se considera de interés evaluar la proporción de unidades de ITP que gestionan reuniones de coordinación con los otros actores relevantes del SNS. Puede ser de interés valorar la periodicidad de las mismas.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,85 puntos. Undécima posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	<i>Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis 2016</i> (27); Libro Blanco de la ITP en España 2018 (7)

COORD: coordinación asistencial; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; ORG: impacto organizativo; SNS: Sistema Nacional de Salud.

Ficha del indicador 12: Evaluación integral [11-ORG-coord]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP con evaluación integral a los 3 meses de inclusión en el programa de ITP respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP incluidos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos incluidos en el programa de ITP con evaluación integral a los 3 meses}}{\text{Número de casos incluidos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Proceso.
Dimensión y desenlace	Impacto organizativo del programa de ITP. Coordinación asistencial dentro del programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes que han completado la evaluación integral en los 90 primeros días tras la entrada en el programa de ITP.
Estándar	>80 % de los casos incluidos
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	Uno de los objetivos del programa de ITP es garantizar que el paciente reciba el tratamiento más adecuado en el menor período de tiempo tras la entrada en el programa. Es necesario que una vez incluido en el programa de ITP, el paciente sea derivado a los diferentes profesionales del programa (psiquiatría, psicología, enfermería, trabajo social, psicoterapia) para completar la evaluación de su patología en el menor período de tiempo posible. Para ello, una correcta coordinación entre los profesionales que forman parte de él es fundamental.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,65 puntos. Duodécima posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	<i>Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis 2016</i> (27); Libro Blanco de la ITP en España 2018 (7)

COORD: coordinación asistencial; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; ORG: impacto organizativo.

Ficha del indicador 13: Casos detectados en la población general [1-EFF-crib]	
Título	Número de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP detectados por el programa de ITP en la población general por cada 100 000 habitantes
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos detectados por el programa de ITP}}{\text{Número de habitantes zona de referencia programa de ITP}} \times 100.000$
Tipo de indicador	Resultado
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Cribado de casos por parte del programa de ITP
Definición	Define la incidencia de nuevos casos detectados por el programa de ITP en su zona de referencia poblacional.
Estándar	20 casos / 100 000 habitantes. <i>Nota: el estándar indicado corresponde a la incidencia de nuevos casos. La prevalencia en un programa de ITP establecido (casos en fase de recuperación contando que se mantengan en tratamiento durante 5 años) correspondería a 100 casos cada 100 000 habitantes.</i>
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	Uno de los objetivos del programa de ITP es garantizar un cribado óptimo de pacientes con trastorno psicótico y que estos sean correctamente derivados al programa. Por este motivo, es de interés cuantificar la incidencia de nuevos casos detectados por el programa de ITP. Una cifra de nuevos casos inferior al estándar puede ser indicativa de carencias en el proceso de cribado y/o derivación de pacientes con trastornos psicóticos.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,50 puntos. Decimotercera posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Bertolote J.; McGorry P. Br J Psychiatry 2005 (47); Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009 (14); Libro Blanco de la ITP en España 2018 (7)

CRIB: cribado; EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico.

Ficha del indicador 14: Funcionamiento global [6-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantiene o mejora su estado de funcionamiento global tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos activos en el programa de ITP con estabilización o mejora del funcionamiento global}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras entrada en el programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes que mantiene o mejora su estado de funcionamiento global tras inclusión en el programa de ITP.
Estándar	>70 % de los casos incluidos en el programa de ITP
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	Los programas de ITP tienen como objetivo garantizar una recuperación global para los pacientes, por este motivo es relevante evaluar la mejora del estado de funcionamiento global. La funcionalidad global debe ser evaluada mediante una escala estandarizada. La más frecuentemente usada a nivel nacional e internacional es la escala <i>Global Assessment of Functioning Scale (GAF)</i> . Este indicador aporta información que puede solaparse con la proporcionada por los indicadores 5, 6, 7 y 21.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,50 puntos. Decimocuarta posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Petersen L.; et al. Br J Psychiatry 2005 (53); Bertelsen M.; et al. Arch Gen Psychiatry 2008 (123); Joa I; et al. Frontiers in Psychiatry 2021 (158)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación.

Ficha del indicador 15: Abuso de sustancias psicoactivas [16-EFF-rec]

Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP, activos en el programa de ITP, con abuso de sustancias psicoactivas (alcohol, cannabis, etc.) mantenido o activo tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa que presentaron abuso de sustancias psicoactivas
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos activos en el programa de ITP con abuso de sustancias psicoactivas mantenido o activo}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP con abuso de sustancias psicoactivas}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras la entrada en el programa de ITP.
Definición	Define la proporción de pacientes que mantienen o inician un abuso de sustancias psicoactivas tras la entrada en el programa de ITP.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	El abuso de sustancias psicoactivas está considerado como una de las principales comorbilidades de los pacientes con trastorno psicótico, identificándose en una proporción variable de la población con trastornos psicóticos y superando claramente la prevalencia de este abuso en la población general. Por ello, es de sumo interés evaluar la proporción de pacientes con abuso de sustancias psicoactivas tras el inicio del programa de ITP.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,50 puntos. Decimoquinta posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Petersen L.; et al. Br J Psychiatry 2005 (53); Lecomte T.; et al. Schizophr Res 2008 (163); Libro Blanco de la ITP en España 2018 (7)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación.

Ficha del indicador 16: Plan de crisis y prevención de recaídas [2-ORG-cont]	
Título	Número (%) de casos en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa de ITP con un plan de crisis y de prevención de recaídas elaborado conjuntamente con paciente y entorno tras inicio del programa y respecto al total de casos en fase de recuperación tras PEP incluidos
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos en fase de recuperación tras PEP con plan de crisis y prevención de recaídas}}{\text{Número de casos en fase de recuperación tras PEP incluidos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Proceso
Dimensión y desenlace	Impacto organizativo del programa de ITP. Continuidad asistencial dentro del programa de ITP (o desvinculación)
Definición	Define la proporción de pacientes en fase de recuperación tras PEP para los cuales se ha definido un plan de crisis y de prevención de recaídas individualizado según sus características clínicas y sociodemográficas.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP
Justificación	Una proporción de pacientes con trastornos psicóticos presentará una o más recaídas, definidas como el empeoramiento o reaparición de los síntomas psicóticos tras un período de estabilización o mejora sustancial de los mismos. Un objetivo del programa de ITP es aumentar el autoconocimiento del paciente respecto a su trastorno, con el objetivo de prevenir recaídas. Por este motivo, se considera de interés evaluar la proporción de pacientes con un plan de crisis y prevención de recaídas.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,50 puntos. Decimosexta posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	<i>Consens per a la millora de l'atenció a les persones amb trastorn psicòtic incipient (PAE-TPI) 2018</i> (2); Malla A.; et al (90)

CONT: continuidad asistencial; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; ORG: impacto organizativo.

Ficha del indicador 17: Iniciativas de divulgación informativa [2-SOC-acc]	
Título	Número (%) de CCAA / provincias con ≥ 1 iniciativa de divulgación informativa de las vías de acceso y funcionamiento del programa de ITP dirigidas a profesionales y población general respecto al total de CCAA / provincias españolas
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de CCAA / provincias con iniciativas de divulgación informativa}}{\text{Número de CCAA / provincias}} \times 100$
Tipo de indicador	Estructura
Dimensión y desenlace	Impacto social del programa de ITP. Accesibilidad al programa de ITP
Definición	Define la proporción de CCAA o provincias que han impulsado alguna iniciativa de divulgación informativa de las vías de acceso y el funcionamiento del programa de ITP. Se incluyen iniciativas dirigidas a la población general y/o a los profesionales sanitarios y no sanitarios.
Estándar	100 % de las CCAA / provincias
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP, fuentes de datos del SNS y fuentes de datos estatales y de las CCAA / provincias
Justificación	Los programas de ITP tienen como finalidad aumentar el conocimiento de población y profesionales de los trastornos psicóticos y facilitar la accesibilidad de los pacientes al programa. Por ello, se considera de interés evaluar la cantidad de CCAA / provincias que impulsan iniciativas de divulgación informativa de los programas de ITP existentes.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,45 puntos. Decimoséptima posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	<i>Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis 2016 (27)</i> ; Libro Blanco de la ITP en España 2018 (7)

ACC: accesibilidad; CCAA: comunidad autónoma; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; SNS: Sistema Nacional de Salud; SOC: impacto social.

Ficha del indicador 18: Satisfacción de los pacientes con el programa de ITP [13-EFF-rec]

Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP con una encuesta de satisfacción positiva tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de pacientes activos en el programa de ITP con encuesta de satisfacción positiva}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras entrada en el programa de ITP.
Definición	Define la proporción de pacientes incluidos en el programa de ITP que obtienen un resultado positivo en la encuesta de satisfacción proporcionada por el programa de ITP.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP.
Justificación	La satisfacción del paciente con el programa de ITP y el tratamiento recibido es fundamental para el establecimiento de alianzas terapéuticas y promover la vinculación al programa. Por ello, es de interés determinar la proporción de pacientes satisfechos con el programa de ITP. Este indicador puede proporcionar información complementaria al indicador número 7.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,40 puntos. Decimoctava posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Petersen L.; et al. Br J Psychiatry 2005 (53); Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009 (14); Lambert M.; et al. Early Interv Psychiatry 2018 (160)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación.

Ficha del indicador 19: Guías específicas de ITP [2-ORG-coord]	
Título	Número (%) de programas de ITP con una guía específica de ITP (acceso / derivación / intervención) respecto al total de programas de ITP
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de programas de ITP con guía específica de ITP}}{\text{Número de programas de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Estructura
Dimensión y desenlace	Impacto organizativo del programa de ITP. Coordinación asistencial dentro del programa de ITP
Definición	Define la proporción de programas de ITP que cuentan con una guía específica de ITP, que debe incluir información de acceso al programa, protocolos de derivación de nuevos casos hacia el programa y protocolos de intervención terapéutica para los pacientes derivados.
Estándar	100 % de los programas de ITP
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP, fuentes de datos del SNS y fuentes de datos estatales y de las CCAA o provincias de los programas de ITP
Justificación	La existencia de guías protocolizadas del programa de ITP permite mejorar la coordinación con los otros actores del SNS, aumentar la accesibilidad al programa y garantizar la homogeneidad en las intervenciones terapéuticas impulsadas por el programa.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,25 puntos. Decimonovena posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	<i>Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis 2016 (27)</i> ; Libro Blanco de la ITP en España 2018 (7)

CCAA: comunidad autónoma; COORD: coordinación asistencial; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; ORG: impacto organizativo; SNS sistema nacional de salud.

Ficha del indicador 20: Cumplimiento del tratamiento prescrito [3-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP cumplidores o implicados con el tratamiento (farmacológico y/o no farmacológico) prescrito dentro del programa de ITP durante el tiempo de duración del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP con indicación de tratamiento activos en el programa
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de pacientes activos en el programa de ITP cumplidores del tratamiento prescrito}}{\text{Número de pacientes con indicación de tratamiento activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras entrada en el programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes cumplidores o implicados con el tratamiento prescrito en el marco del programa de ITP. El cumplimiento o implicación debe considerarse tanto para el tratamiento farmacológico como para la terapia no farmacológica prescrita.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP.
Justificación	Un buen cumplimiento del tratamiento prescrito por parte del programa de ITP es relevante para un mejor pronóstico del trastorno psicótico diagnosticado. Por ello, se considera de interés una evaluación de la proporción de pacientes con un adecuado cumplimiento del tratamiento prescrito.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,20 puntos. Vigésima posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Petersen L.; et al. Br J Psychiatry 2005 (53); <i>Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis 2016</i> (27); Norman R. M. G.; et al. Schizophr Res 2018 (168)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación.

Ficha del indicador 21: Funcionamiento cognitivo [7-EFF-rec]	
Título	Número (%) de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa de ITP que mantienen o mejoran el funcionamiento cognitivo tras inicio del programa respecto al total de casos EMAR, PEP y en fase de recuperación tras PEP activos en el programa
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de casos activos en el programa de ITP con estabilización o mejora del funcionamiento cognitivo}}{\text{Número de casos activos en el programa de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Resultado
Dimensión y desenlace	Efectividad clínica del programa de ITP. Recuperación tras entrada en el programa de ITP
Definición	Define la proporción de pacientes con estabilización o mejora del funcionamiento cognitivo tras su inclusión en el programa de ITP. La funcionalidad cognitiva debe ser evaluada mediante escalas estandarizadas y validadas como la escala <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i> (BACS)*. Este indicador puede solaparse parcialmente con el indicador número 14.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP.
Justificación	Los pacientes con trastornos psicóticos pueden presentar alteraciones en la función cognitiva en áreas como la memoria, la atención y las funciones ejecutivas. La mejora de la funcionalidad cognitiva tras la entrada del paciente en el programa de ITP es un indicador de efectividad relevante para los programas de ITP.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,20 puntos. Vigesimoprimera posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Breitborde N. J.K.; et al. BMC Psychiatry 2015 (144); Libro Blanco de la ITP en España 2018 (7); Breitborde N. J.K.; et al. Early Interv Psychiatry 2021 (183)

EFF: efectividad clínica; EMAR: estado mental de alto riesgo; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; PEP: primer episodio psicótico; REC: recuperación. * Ver detalles de la escala en el anexo 1.

Ficha del indicador 22: Formación y evaluación continuada [5-ORG-coord]	
Título	Número (%) de unidades o programas de ITP con ≥ 1 iniciativa de formación y evaluación continuada del equipo de salud mental sobre atención al trastorno psicótico respecto al total de unidades o programas de ITP
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número de unidades de ITP con iniciativas de formación y evaluación}}{\text{Número de unidades de ITP}} \times 100$
Tipo de indicador	Estructura
Dimensión y desenlace	Impacto organizativo del programa de ITP. Coordinación asistencial dentro del programa de ITP
Definición	Define la proporción de programas de ITP que impulsa iniciativas de formación y evaluación continuada dirigidas a los profesionales miembros del programa de ITP.
Estándar	Por establecer
Fuentes de datos	Datos propios del programa de ITP, fuentes de datos del SNS, fuentes de datos estatales, de las CCAA y las provincias
Justificación	El correcto funcionamiento de los programas de ITP requiere de una formación específica para que los profesionales miembros del programa puedan realizar sus tareas con la mayor eficiencia y rigurosidad posible. También es necesario que los programas se autoevalúen para identificar debilidades y oportunidades de mejora.
Puntuación fórmula de priorización (0,00 - 4,00 puntos). Posición.	2,20 puntos. Vigesimosegunda posición de 22 indicadores.
Bibliografía seleccionada	Consenso sobre Atención Temprana a la Psicosis de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 2009 (14); <i>Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis 2016</i> (27); Kozloff N.; et al. <i>BMJ Open</i> 2020 (107)

CCAA: comunidad autónoma; COORD: coordinación asistencial; ITP: programas de intervención temprana en psicosis; ORG: impacto organizativo; SNS: Sistema Nacional de Salud.

4. Análisis del impacto hospitalario de los trastornos psicóticos

Tabla A4. Listado de los códigos correspondientes a los diagnósticos incluidos en la clasificación CIE-10-ES considerados para el cálculo del número y duración de las hospitalizaciones debidas a trastornos psicóticos.

Código según la CIE-10-ES	F06.0 - Trastorno psicótico con alucinaciones debido a afección fisiológica conocida
	F06.1 - Trastorno catatónico debido a afección fisiológica conocida
	F06.2 - Trastorno psicótico con ideas delirantes debido a afectación fisiológica conocida
	F10 - Trastornos relacionados con alcohol
	F11 - Trastornos relacionados con opiáceos
	F12 - Trastornos relacionados con cannabis
	F13 - Trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos
	F14 - Trastornos relacionados con cocaína
	F15 - Trastornos relacionados con otros tipos de estimulantes
	F16 - Trastornos relacionados con alucinógenos
	F17 - Dependencia de nicotina
	F18 - Trastornos relacionados con inhalantes
	F19 - Trastornos relacionados con otras sustancias psicoactivas
	F20 - Esquizofrenia
	F21 - Trastorno esquizotípico
	F22 - Trastornos delirantes
	F23 - Trastorno psicótico breve
F24 - Trastorno psicótico compartido	
F25 - Trastornos esquizoafectivos	
Código según la CIE-10-ES	F28 - Otros trastornos psicóticos no debidos a sustancia ni afección fisiológica conocidas
	F29 - Psicosis no especificada no debida a sustancia o afección fisiológica conocidas
	F30.2 - Episodio maniaco, grave, con síntomas psicóticos
	F31.2 - Trastorno bipolar, episodio actual maniaco, grave, con rasgos psicóticos
	F31.5 - Trastorno bipolar, episodio actual depresivo, grave, con rasgos psicóticos
	F31.64 - Trastorno bipolar, episodio actual mixto, grave, con rasgos psicóticos
	F32.3 - Trastorno depresivo mayor, episodio único, grave, con síntomas psicóticos
F33.3 - Trastorno depresivo mayor, recurrente, grave, con síntomas psicóticos	

5. Distribución de los estudios incluidos en el informe según dimensiones, desenlaces y subdesenlaces

Seguidamente, se presentan las tablas matriz de subdesenlaces, las cuales detallan los subdesenlaces comunicados por cada uno de los 18 estudios incluidos en el presente informe de ETS.

Las tablas se presentan desglosadas entre estudios de diseño RSMA y ECA para el objetivo específico 1 – efectividad clínica (**Tabla A5**) y estudios observacionales y de evaluación económica (**Tabla A6**). Igualmente, se presentan las tablas para los objetivos específicos 2 y 3 – impacto económico, social y organizativo: **Tabla A7** para estudios de diseño RSMA y ECA, y **Tabla A8** para estudios observacionales y de evaluación económica.

Tabla A5. Tabla matriz resumen de los subdesenlaces de la dimensión de efectividad clínica de los estudios con diseño ECA incluidos en la síntesis de la evidencia. En el caso de los estudios de los que se ha localizado más de una publicación, la tabla recoge la publicación primaria.

Autor y año	Tipo estudio													
		EFF-D1	EFF-D2	EFF-D3	EFF-D4	EFF-D5	EFF-D6	EFF-D7	EFF-D8	EFF-D9	EFF-D10	EFF-D11	EFF-D12	
Revisiones sistemáticas y metaanálisis (RSMA)														
Puntis, S. 2020 (69)	RSMA	No	Sí, MA (n=2)	Sí, MA (n=2)	No	Sí, no MA	Sí, MA (n=3)	Sí, MA (n=2)	Sí, MA (n=1)	No	No	Sí, MA (n=3)	Sí, MA (n=1)	
Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)														
Rosenbaum, B. 2005 (74)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:2.	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	
Grawe, R. W. 2006 (75)	Unicéntrico, grupos paralelos 3:2.	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	
Chang, W. C. 2015 (85)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:1.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	
Malla, A. 2017 (90)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:1.	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	
Albert, N. 2017 (91)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:1.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	
Nishida, A. 2018 (94)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:1.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No	No	No	

Duración de la psicosis sin tratar (EFF-D1); Evaluación de los síntomas psicóticos (EFF-D2); Evaluación de la funcionalidad (EFF-D3); Evaluación del estado global y la calidad de vida (EFF-D4); Evaluación de los síntomas depresivos (EFF-D5); Recaidas, remisión clínica y recuperación (EFF-D6); Cumplimiento del tratamiento (EFF-D7); Satisfacción de pacientes y familiares (EFF-D8); Tentativas de suicidio (EFF-D9); Suicidios consumados (EFF-D10); Mortalidad por todas las causas (EFF-D11); Ingresos hospitalarios (EFF-D12).

Tabla A6. Tabla matriz resumen de los subdesenlaces de la dimensión de efectividad clínica de los estudios con diseño observacional y de evaluación económica incluidos en la síntesis de la evidencia.

Autor y año	Tipo estudio													
		EFF-D1	EFF-D2	EFF-D3	EFF-D4	EFF-D5	EFF-D6	EFF-D7	EFF-D8	EFF-D9	EFF-D10	EFF-D11	EFF-D12	
Estudios observacionales y estudios de evaluación económica														
Harris, M. 2008 (58)	Retrospectivo, cohortes paralelas.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
Fowler, D. 2009 (77)	Retrospectivo, cohortes históricas.	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No	Sí
Mihalopoulos, C. 2009 (78)	Retrospectivo, cohortes históricas.	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Serretti, A. 2009 (79)	Evaluación económica.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Chen, E. 2011 (80)	Retrospectivo, caso-control, controles históricos.	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Wong, L. 2011 (81)	Retrospectivo, caso-control, controles históricos.	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí
McCrone, P. 2013 (82)	Evaluación económica.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Chan, S. 2015 (84)	Retrospectivo, caso-control, controles históricos.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Liffick, E. 2017 (89)	Retrospectivo, cohortes históricas.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí
Chan, S. 2018 (92)	Retrospectivo, caso-control, controles históricos.	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
Sediqzadah, S. 2022 (99)	Evaluación económica.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Duración de la psicosis sin tratar (DUP) (EFF-D1); Evaluación de los síntomas psicóticos (EFF-D2); Evaluación de la funcionalidad (EFF-D3); Evaluación del estado global y la calidad de vida (EFF-D4); Evaluación de los síntomas depresivos (EFF-D5); Recaídas, remisión clínica y recuperación (EFF-D6); Cumplimiento del tratamiento (EFF-D7); Satisfacción de pacientes y familiares (EFF-D8); Tentativas de suicidio (EFF-D9); Suicidios consumados (EFF-D10); Mortalidad por todas las causas (EFF-D11); Ingresos hospitalarios (EFF-D12).

Tabla A7. Tabla matriz resumen de los subdesenlaces de las dimensiones de impacto económico, social y organizativo de los estudios con diseño ECA incluidos en la síntesis de la evidencia. En el caso de los estudios de los que se ha localizado más de una publicación, la tabla recoge la publicación primaria.

Autor y año	Tipo estudio	Subdesenlaces de interés							
		ECO-D1	ECO-D2	SOC-D1	SOC-D2	SOC-D3	ORG-D1	ORG-D2	ORG-D3
Revisiones sistemáticas y metaanálisis (RSMA)									
Puntis, S. 2020 (69)	RSMA	No	No	No	Sí, MA (n=2)	No	Sí, MA (n=3) + (n=2)	No	No
Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)									
Rosenbaum, B. 2005 (74)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:2.	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Grawe, R. W. 2006 (75)	Unicéntrico, grupos paralelos 3:2.	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí
Chang, W. C. 2015 (85)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:1.	No	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Malla, A. 2017 (90)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:1.	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Albert, N. 2017 (91)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:1.	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Nishida, A. 2018 (94)	Multicéntrico, grupos paralelos 1:1.	No	No	No	Sí	No	Sí	No	Sí

ECO-D1: Coste-efectividad incremental del programa de ITP; ECO-D2: minimización de costes de los programas de ITP; SOC-D1: Contacto social tras el tratamiento; SOC-D2: Empleabilidad tras el tratamiento; SOC-D3: Requerimiento de ayudas sociales; ORG-D1: Interrupción o abandono del tratamiento por parte de los pacientes (desvinculación); ORG-D2: Visitas realizadas por los distintos profesionales; ORG-D3: Pacientes en tratamiento (psicofármacos o psicoterapia)

Tabla A8. Tabla matriz resumen de los subdesenlaces de las dimensiones de impacto económico, social y organizativo de los estudios con diseño observacional y de evaluación económica incluidos en la síntesis de la evidencia.

Autor y año	Tipo estudio	Sub-desenlaces de interés							
		EFF-D1	EFF-D2	EFF-D3	EFF-D4	EFF-D5	EFF-D6	EFF-D7	EFF-D8
Estudios observacionales y estudios de evaluación económica									
Harris, M. 2008 (58)	Retrospectivo, cohortes paralelas.	No	No	No	No	No	No	No	No
Fowler, D. 2009 (77)	Retrospectivo, cohortes históricas.	No	No	No	No	No	No	No	No
Mihalopoulos, C. 2009 (78)	Retrospectivo, cohortes históricas.	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No
Serretti, A. 2009 (79)	Evaluación económica.	No	Sí	No	No	No	No	No	No
Chen, E. 2011 (80)	Retrospectivo, caso-control, controles históricos.	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No
Wong, L. 2011 (81)	Retrospectivo, caso-control, controles históricos.	Sí	Sí	No	No	No	No	No	Sí
McCrone, P. 2013 (82)	Evaluación económica.	No	Sí	No	No	No	No	No	No
Chan, S. 2015 (84)	Retrospectivo, caso-control, controles históricos.	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí
Liffick, E. 2017 (89)	Retrospectivo, cohortes históricas.	No	Sí	No	No	No	No	No	Sí
Chan, S. 2018 (92)	Retrospectivo, caso-control, controles históricos.	No	No	No	No	No	No	No	No
Sediqzadah, S. 2022 (99)	Evaluación económica.	Sí	No	No	No	No	No	No	No

ECO-D1: Coste-efectividad incremental del programa de ITP; ECO-D2: minimización de costes de los programas de ITP; SOC-D1: Contacto social tras el tratamiento; SOC-D2: Empleabilidad tras el tratamiento; SOC-D3: Requerimiento de ayudas sociales; ORG-D1: Interrupción o abandono del tratamiento por parte de los pacientes (desvinculación); ORG-D2: Visitas realizadas por los distintos profesionales; ORG-D3: Pacientes en tratamiento (psicofármacos o psicoterapia).

6. Valoración de la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos

6.1 Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas

A continuación se presenta la tabla completa de valoración de la calidad de la RSMA de Puntis, S.; et al 2020 (69) según la herramienta AMSTAR-2 (Figura A1).

Figura A1. Tabla completa de valoración de la RSMA de Puntis, S.; et al., 2020 (69) según la herramienta AMSTAR-2.

Valoración de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas con la herramienta AMSTAR-2	
Item	Puntis S.; et al 2020
¿La pregunta de investigación y criterios de selección de estudios incluye los componentes de la pregunta PICO?	Sí
¿En la revisión se recoge el diseño de la revisión realizado a priori y las desviaciones del protocolo inicial?	Sí
¿Los autores de la revisión explican la selección de estudios en cuanto a su diseño?	Sí
¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí
¿La selección de estudios se realizó por pares?	Sí
¿La extracción de datos de los estudios se realizó por pares?	Sí
¿Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justifica su exclusión?	Sí
¿Los estudios incluidos se describen en detalle?	Sí
¿Se usaron técnicas apropiadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí
¿Los autores recogieron la fuente de financiación de los estudios incluidos?	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores emplearon un método estadístico adecuado?	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Sí
¿Los autores valoran la heterogeneidad de los resultados de la revisión y proporcionan una explicación al respecto?	Sí
En caso de realizar una síntesis cuantitativa, ¿los autores valoran la existencia de posible riesgo de sesgo de publicación (estudios de pequeño tamaño muestral) y discuten su posible impacto en los resultados de la revisión?	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier información recibida para llevar a cabo la revisión?	Sí
Evaluación global	Confianza alta

6.2 Valoración del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados

Seguidamente, se presentan las tablas completas de valoración del riesgo de sesgo según la herramienta RoB 2.0 para cada uno de los estudios con diseño ECA evaluados (**Figuras A2-A6**).

Figura A2. Tabla completa de valoración de la publicación de Rosenbaum, B; et al., 2005 (74) según la herramienta Cochrane RoB 2.0.

Domain	Signalling question	Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	N
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	N
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN
	Risk of bias judgement	High
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA
Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA
	Risk of bias judgement	Some concerns

Domain	Signalling question	Response
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NI
	Risk of bias judgement	High
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PN
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN
	Risk of bias judgement	Some concerns
Overall bias	Risk of bias judgement	High

Figura A3. Tabla completa de valoración de la publicación de Grawe, R. W.; et al., 2006 (75) según la herramienta Cochrane RoB 2.0.

Domain	Signalling question	Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN
	Risk of bias judgement	Low

Domain	Signalling question	Response
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA
	Risk of bias judgement	Some concerns
Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PN
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY
	Risk of bias judgement	High
Bias in measurement of the outcome	4.1. Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN
	4.2. Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN
	4.3. Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N
	4.4. If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA
	4.5. If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA
	Risk of bias judgement	Low

Domain	Signalling question	Response
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN
	Risk of bias judgement	Some concerns
Overall bias	Risk of bias judgement	High

Figura A4. Tabla completa de valoración de la publicación de Sigrúnarson, V.; et al., 2013 (83) según la herramienta Cochrane RoB 2.0.

Domain	Signalling question	Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PY
	Risk of bias judgement	Some concerns
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA
	Risk of bias judgement	Some concerns

Domain	Signalling question	Response
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PN
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY
	Risk of bias judgement	High
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA
	Risk of bias judgement	Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PN
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N
	Risk of bias judgement	Low
Overall bias	Risk of bias judgement	High

Figura A5. Tabla completa de valoración de la publicación de Nishida, A.; et al., 2018 (94) según la herramienta Cochrane RoB 2.0..

Domain	Signalling question	Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN
	Risk of bias judgement	Some concerns

Domain	Signalling question	Response
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PN
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of the outcome	4.1. Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN
	4.2. Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN
	4.3. Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N
	4.4. If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA
	4.5. If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA
	Risk of bias judgement	Low

Domain	Signalling question	Response
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PN
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PY
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN
	Risk of bias judgement	High
Overall bias	Risk of bias judgement	High

Figura A6. Tabla completa de valoración de la publicación de Morken, G.; et al., 2007 (76) según la herramienta Cochrane RoB 2.0.

Domain	Signalling question	Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA
	Risk of bias judgement	Some concerns

Domain	Signalling question	Response
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY
	Risk of bias judgement	High
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA
	Risk of bias judgement	Low
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PN
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN
	Risk of bias judgement	Some concerns
Overall bias	Risk of bias judgement	High

6.3 Valoración del riesgo de sesgo de los estudios observacionales

Seguidamente, se presentan las tablas completas de valoración del riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I para cada uno de los estudios con diseño observacional evaluados (**Figuras A7-A14**).

Figura A7. Tabla completa de valoración de la publicación de Harris, M.; et al., 2008 (58), según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70).

Study ID: Harris, M. et al 2008		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?	PY
	1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?	N
	1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?	N/A
	1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Y
	1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Y
	1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	N
	1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Y
	1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Y
	Risk of bias judgement	Moderate
Bias in selection of participants into the study	2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?	N
	2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	N/A
	2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N/A
	2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Y
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	N/A
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Harris, M. et al 2008		
Domain	Signalling question	Response
Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	N
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to deviations from intended interventions	4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	N
	4.2 If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	N/A
	4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?	N/A
	4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?	N/A
	4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	N/A
	4.6 If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Y
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	N
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	N
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	N/A
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	N
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	N
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Harris, M. et al 2008		
Domain	Signalling question	Response
Bias in selection of the reported result	7.1 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain?	N
	7.2 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention- outcome relationship?	N
	7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?	N
	Risk of bias judgement	Low
Overall bias	Risk of bias judgement	Moderate

Figura A8. Tabla completa de valoración de la publicación de Fowler, D.; et al., 2009 (77), según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70).

Study ID: Fowler, D. et al 2009		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?	PY
	1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?	N
	1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?	N/A
	1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	N
	1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	N/A
	1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	PN
	1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	N
	1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	N/A
	Risk of bias judgement	Serious
Bias in selection of participants into the study	2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?	N
	2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	N/A
	2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N/A

Study ID: Fowler, D. et al 2009		
Domain	Signalling question	Response
Bias in selection of participants into the study	2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	PY
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	N
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to deviations from intended interventions	4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	PN
	4.2 If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	N/A
	4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?	N/A
	4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?	N/A
	4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	N/A
	4.6 If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	N
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	NI
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	NI
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	Y
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	NI
	Risk of bias judgement	Moderate
Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Y
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y

Study ID: Fowler, D. et al 2009		
Domain	Signalling question	Response
Bias in measurement of outcomes	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	PN
	Risk of bias judgement	Serious
Bias in selection of the reported result	7.1 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain?	PN
	7.2 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention- outcome relationship?	PN
	7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?	PN
	Risk of bias judgement	Low
Overall bias	Risk of bias judgement	Serious

Figura A9. Tabla completa de valoración de la publicación de Mihalopoulos, C.; et al., 2009 (78), según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70).

Study ID: Mihalopoulos, C. et al 2009		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?	PY
	1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?	N
	1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?	N/A
	1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	PY
	1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	N
	1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	PY
	1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	Risk of bias judgement	Moderate

Study ID: Mihalopoulos, C. et al 2009

Domain	Signalling question	Response
Bias in selection of participants into the study	2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?	N
	2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	N/A
	2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N/A
	2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	PY
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	N
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to deviations from intended interventions	4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	PN
	4.2 If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	N/A
	4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?	N/A
	4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?	N/A
	4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	N/A
	4.6 If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	N/A
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Mihalopoulos, C. et al 2009

Domain	Signalling question	Response
Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	N
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Y
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	Y
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	Y
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	PY
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Y
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	PN
	Risk of bias judgement	Serious
Bias in selection of the reported result	7.1 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain?	PN
	7.2 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention- outcome relationship?	PN
	7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?	PN
	Risk of bias judgement	Low
Overall bias	Risk of bias judgement	Serious

Figura A10. Tabla completa de valoración de la publicación de Chen, E.; et al., 2011 (80), según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70).

Study ID: Chen, E. et al 2011		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?	PY
	1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?	PN
	1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?	N/A
	1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	PY
	1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	N
	1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	PY
	1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	Risk of bias judgement	Moderate
Bias in selection of participants into the study	2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?	N
	2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	N/A
	2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N/A
	2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Y
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	N
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Chen, E. et al 2011		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to deviations from intended interventions	4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	PN
	4.2 If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	N/A
	4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?	N/A
	4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?	N/A
	4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	N/A
	4.6 If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Y
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	N
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	N
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	N/A
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Y
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	PN
	Risk of bias judgement	Serious
Bias in selection of the reported result	7.1 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain?	PN
	7.2 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention- outcome relationship?	PN
	7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?	PN
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Chen, E. et al 2011		
Domain	Signalling question	Response
Overall bias	Risk of bias judgement	Serious

Figura A11. Tabla completa de valoración de la publicación de Wong, L.; et al., 2011 (81), según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70).

Study ID: Wong, L. et al 2011		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?	PY
	1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?	PN
	1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?	N/A
	1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	N
	1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	N/A
	1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	N
	1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	N
	1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	N/A
		Risk of bias judgement
Bias in selection of participants into the study	2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?	N
	2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	N/A
	2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N/A
	2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Y
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	N/A
		Risk of bias judgement

Study ID: Wong, L. et al 2011		
Domain	Signalling question	Response
Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	N
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to deviations from intended interventions	4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	PN
	4.2 If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	N/A
	4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?	N/A
	4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?	N/A
	4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	N/A
	4.6 If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Y
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	N
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	N
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	N/A
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Y
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	PN
	Risk of bias judgement	Serious

Study ID: Wong, L. et al 2011		
Domain	Signalling question	Response
Bias in selection of the reported result	7.1 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain?	PN
	7.2 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention- outcome relationship?	PN
	7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?	PN
	Risk of bias judgement	Low
Overall bias	Risk of bias judgement	Serious

Figura A12. Tabla completa de valoración de la publicación de Chan, S.; et al., 2015 (84), según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70).

Study ID: Chan, S.; et al., 2015		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?	PY
	1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?	PN
	1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?	N/A
	1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	PY
	1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	N
	1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	PY
	1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	Risk of bias judgement	Moderate

Study ID: Chan, S.; et al., 2015		
Domain	Signalling question	Response
Bias in selection of participants into the study	2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?	N
	2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	N/A
	2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N/A
	2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Y
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	N
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to deviations from intended interventions	4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	PN
	4.2 If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	N/A
	4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?	N/A
	4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?	N/A
	4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	N/A
	4.6 If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	N/A
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Chan, S.; et al., 2015		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	N
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	PY
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	PN
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	Y
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	PY
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Y
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	PN
	Risk of bias judgement	Serious
Bias in selection of the reported result	7.1 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain?	PN
	7.2 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention- outcome relationship?	PN
	7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?	PN
	Risk of bias judgement	Low
Overall bias	Risk of bias judgement	Serious

Figura A13. Tabla completa de valoración de la publicación de Liffick, E.; et al., 2017 (89), según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70).

Study ID: Liffick, E.; et al., 2017		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?	PY
	1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?	PN
	1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?	N/A
	1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	PY
	1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	N
	1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	PY
	1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	Risk of bias judgement	Moderate
Bias in selection of participants into the study	2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?	N
	2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	N/A
	2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N/A
	2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Y
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	N
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Liffick, E.; et al., 2017

Domain	Signalling question	Response
Bias due to deviations from intended interventions	4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	PN
	4.2 If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	N/A
	4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?	N/A
	4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?	N/A
	4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	N/A
	4.6 If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Y
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	N
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	N
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	N/A
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	N
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	N
	Risk of bias judgement	Low
Bias in selection of the reported result	7.1 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain?	PN
	7.2 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention- outcome relationship?	PN
	7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?	PN
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Liffick, E.; et al., 2017		
Domain	Signalling question	Response
Overall bias	Risk of bias judgement	Moderate

Figura A14. Tabla completa de valoración de la publicación de Chan, S.; et al., 2018 (92), según el instrumento Cochrane ROBINS-I (70).

Study ID: Chan, S.; et al., 2018		
Domain	Signalling question	Response
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study?	PY
	1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received?	PN
	1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome?	N/A
	1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Y
	1.5 If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
	1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	N
	1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	PY
	1.8 If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	PY
		Risk of bias judgement
Bias in selection of participants into the study	2.1 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention?	N
	2.2 If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	N/A
	2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	N/A
	2.4 Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Y
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	N/A
		Risk of bias judgement

Study ID: Chan, S.; et al., 2018

Domain	Signalling question	Response
Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	Y
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Y
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	N
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to deviations from intended interventions	4.1 Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	PN
	4.2 If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	N/A
	4.3 Were important co-interventions balanced across intervention groups?	N/A
	4.4 Was the intervention implemented successfully for most participants?	N/A
	4.5 Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	N/A
	4.6 If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Y
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	N
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	N
	5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	N/A
	5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	N/A
	Risk of bias judgement	Low
Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	N
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Y
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	N
	Risk of bias judgement	Low

Study ID: Chan, S.; et al., 2018

Domain	Signalling question	Response
Bias in selection of the reported result	7.1 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple outcome measurements within the outcome domain?	PN
	7.2 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from multiple analyses of the intervention- outcome relationship?	PN
	7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from different subgroups?	PN
	Risk of bias judgement	Low
Overall bias	Risk of bias judgement	Moderate

7. Características de los estudios de diseño ECA incluidos

Tabla A9. Características de los estudios con diseño ECA incluidos en la evaluación de la efectividad clínica, el impacto económico, social y organizativo de los programas de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. En el caso de los estudios de los que se ha localizado más de una publicación, los datos de la tabla reflejan la información y la referencia de la publicación primaria, excepto las dimensiones evaluadas, en las cuales se consideran todas las publicaciones localizadas.

Autor principal y año	Diseño	Dimensiones evaluadas	Financiación	Ámbito y período de reclutamiento	Nº de pacientes	Intervención y comparador	Criterios inclusión pacientes	Características basales pacientes
Rosenbaum, B; 2005 (74)	ECA multicéntrico, abierto y de grupos paralelos 1:2.	Eficacia clínica, impacto social.	Ministerio de Sanidad (Gobierno de Dinamarca). Gobiernos regionales de Dinamarca.	Centros de la Red de Salud Mental de Dinamarca. 2 años (inicio: 01/10/1997).	562 pacientes.	Intervención 1: programa parcial de ITP. Intervención 2: programa completo de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 16 a 35 años, con diagnóstico de un PEP de espectro esquizofrénico.	Intervención-1: edad (mediana, rango) 24,6 (17,6-35,9) años. Género: 65 % hombres. Intervención-2: edad 24,5 (17,9-34,3) años. Género: 60 % hombres. Comparador: edad 23,9 (16,2-35,6) años. Género: 66 % hombres.
Grawe, R. W.; 2006 (75)	ECA unicéntrico, abierto y de grupos paralelos 3:2.	Eficacia clínica, impacto organizativo.	Ministerio de Sanidad (Gobierno de Noruega). Consejo de Investigación de Noruega. NCT00184509.	Hospital Universitario St. Olav, Trondheim, Noruega. 5 años (1992-1997).	50 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 18 a 35 años, con diagnóstico de un PEP.	Intervención: edad (media, DE) 25,4 (4,6) años. Género: 63 % hombres. Comparador: edad 24,7 (4,3) años. Género: 60 % hombres.
Chang, W. C.; 2015 (85)	ECA multicéntrico, abierto y de grupos paralelos 1:1.	Eficacia clínica, impacto social y organizativo.	Oficina de Alimentación y Salud de Hong Kong (Gobierno de Hong Kong). NCT01202357.	Centros de Salud Mental, Programa EASY. 10 meses (Noviembre 2010 – Agosto 2011).	160 pacientes.	Intervención: 24 meses de programa de ITP seguidos de 12 meses de extensión del programa de ITP. Comparador: 24 meses de programa de ITP seguidos de 12 meses de atención convencional.	Pacientes de 15 a 25 años, con diagnóstico de un PEP y que habían recibido 24 meses de tratamiento en el programa de ITP EASY.	Intervención: edad (media, DE) 23 (3,0) años. Género: 50 % hombres. Comparador: edad 22,8 (3,3) años. Género: 51 % hombres.

Autor principal y año	Diseño	Dimensiones evaluadas	Financiación	Ámbito y período de reclutamiento	Nº de pacientes	Intervención y comparador	Criterios inclusión pacientes	Características basales pacientes
Malla, A.; 2017 (90)	ECA multicéntrico, abierto y de grupos paralelos 1:1.	Eficacia clínica, impacto económico y organizativo.	Instituto de Investigación Sanitaria del Canadá (Gobierno del Canadá). ISRCTN11889976.	Programas de ITP vinculados a la McGill University Network. 8 años (2008 – 2015).	220 pacientes.	Intervención: 24 meses de programa de ITP seguidos de 36 meses de extensión del programa de ITP. Comparador: 24 meses de programa de ITP seguidos de 36 meses de atención convencional.	Pacientes de 18 a 35 años, con diagnóstico de un PEP y que habían recibido 24 meses de tratamiento en un programa de ITP.	Intervención: edad 21,9 (4,1) años. Género: 68,2 % hombres. Comparador: edad 22,9 (4,7) años. Género: 69,1 % hombres.
Albert, N.; 2017 (91)	ECA multicéntrico, abierto y de grupos paralelos 1:1.	Eficacia clínica, impacto social y organizativo.	Agencia danesa de Ciencia, Tecnología e Innovación (Gobierno de Dinamarca). Gobiernos regionales de Dinamarca. NCT00914238.	Centros de ITP OPUS (Copenhague y Aarhus, Dinamarca). 4 años (2009 – 2012).	400 pacientes.	Intervención: 24 meses de programa de ITP seguidos de 36 meses de extensión del programa de ITP. Comparador: 24 meses de programa de ITP seguidos de 36 meses de atención convencional.	Pacientes de 18 a 35 años, con un PEP.	Intervención: edad (media, DE) 25,6 (4,3) años. Género: 53,8 % hombres. Comparador: edad 25,5 (4,2) años. Género: 43,3 % hombres.
Nishida, A.; 2018 (94)	ECA multicéntrico, abierto y de grupos paralelos 1:1.	Eficacia clínica, impacto social y organizativo	Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar (Gobierno de Japón); Instituto Metropolitano de Ciencias Médicas de Tokio. UMIN000005092	Centros participantes del estudio J-CAP, Japón. 3 años y 7 meses (1/03/2011 a 30/09/2014)*.	77 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 15 a 35 años, con un PEP en los últimos cinco años y residencia en la zona del estudio J-CAP.	Intervención: edad 23,7 (5,4) años. Género: 55 % hombres. Comparador: edad 22,4 (4,8) años. Género: 56,8 % hombres.

* El período inicial de reclutamiento se estableció entre 01/03/2011 y 30/09/2012, con una previsión de reclutamiento de 150 casos. Sin embargo, el bajo ritmo de reclutamiento obligó a la ampliación del período dos años más, y a finalizar el reclutamiento sin alcanzar la cifra de pacientes prevista.

DE: desviación estándar.

8. Características de los estudios observacionales incluidos

Tabla A10. Características de los estudios con diseño observacional incluidos en la evaluación de la eficacia y efectividad clínicas, el impacto económico, social y organizativo de los programas de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos.

Autor principal y año	Diseño	Dimensiones evaluadas	Financiación	Ámbito	Nº de pacientes	Intervención y comparador	Criterios inclusión pacientes	Características basales pacientes
Harris, M.; 2008 (58)	Estudio observacional retrospectivo, transversal y de cohortes paralelas.	Efectividad clínica.	Colonial Foundation (Australia).	Centros de la Red de Salud Mental de Victoria, Australia.	7760 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 15 a 29 años, con diagnóstico de un PEP.	Todos: edad (media, DE) 22,6 (3,8) años. Género: 59,7 % hombres.
Fowler, D; 2009 (77)	Estudio observacional retrospectivo, transversal y de cohortes históricas.	Efectividad clínica.	Norfolk and Waveney Mental Health Partnership NHS Trust y Universidad de East Anglia (Condado de Norfolk).	Centros de la Red de Salud Mental del condado de Norfolk.	253 pacientes.	Intervención 1: programa parcial de ITP. Intervención 2: programa completo de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 14 a 35 años, con diagnóstico de un PEP.	Intervención-1: edad 24,7 (5,8) años. Género: 77 % hombres. Intervención-2: edad 22,0 (4,8) años. Género: 72 % hombres. Comparador: edad 23,2 (4,0) años. Género: 89 % hombres.
Mihalopoulos, C; 2009 (78)	Estudio observacional retrospectivo, transversal y de cohortes históricas.	Efectividad clínica, impacto económico e impacto social.	No reportado	Programa de ITP EPPIC, Australia	65 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 14 a 30 años, con un PEP, hablantes de inglés y < 6 meses de tratamiento.	Intervención: edad 22,5 (4,0) años. Género: 53,1 % hombres. Comparador: edad 22,4 (3,8) años. Género: 69,7 % hombres.
Chen, E.; 2011 (80)	Estudio observacional retrospectivo, transversal y de tipo caso-control, con controles históricos.	Efectividad clínica, impacto social y organizativo.	Oficina de Alimentación y Salud de Hong Kong (Gobierno de Hong Kong).	Programa de ITP EASY, Hong Kong.	1400 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 15 a 25 años, con diagnóstico de un PEP.	Intervención: edad 21,1 (3,4) años. Género: 51,4 % hombres. Comparador: edad 21,3 (3,4) años. Género: 51,4 % hombres.

Autor principal y año	Diseño	Dimensiones evaluadas	Financiación	Ámbito	Nº de pacientes	Intervención y comparador	Criterios inclusión pacientes	Características basales pacientes
Wong, L.; 2011 (81)	Estudio observacional retrospectivo, transversal y de tipo caso-control, con controles históricos.	Efectividad clínica, impacto económico y organizativo.	Research Grant Council, Hong Kong y fondos propios del programa de ITP EASY, Hong Kong.	Programa de ITP EASY, Hong Kong.	130 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 15 a 25 años, con diagnóstico de un PEP.	Intervención: edad 23,2 (2,9) años. Género: 52,3 % hombres. Comparador: edad 23,7 (3,2) años. Género: 53,8 % hombres.
Chan, S.; 2015 (84)	Estudio observacional retrospectivo, transversal y de tipo caso-control, con controles históricos.	Efectividad clínica, impacto social.	Oficina de Alimentación y Salud de Hong Kong (Gobierno de Hong Kong).	Programa de ITP EASY, Hong Kong.	290 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 15 a 25 años, con diagnóstico de un PEP.	Intervención: edad 21,7 (3,1) años. Género: 51 % hombres. Comparador: edad 21,9 (3,1) años. Género: 50,3 % hombres.
Liffick, E.; 2017 (89)	Estudio observacional retrospectivo, transversal y de cohortes históricas.	Efectividad clínica, impacto económico y organizativo.	No reportado.	Centros de Salud Mental de Eskenazi (Indianápolis, EE. UU.).	151 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 16 a 30 años, con diagnóstico de un PEP.	Intervención: edad 22,1 (3,7) años. Género: 77,6 % hombres. Comparador: edad 22,6 (3,0) años. Género: 73,3 % hombres.
Chan, S.; 2018 (92)	Estudio observacional retrospectivo, transversal y de tipo caso-control, con controles históricos.	Efectividad clínica.	Health and Medical Research Fund Hong Kong Health and Health Services Research Fund, Hong Kong.	Programa de ITP EASY, Hong Kong.	1234 pacientes.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Pacientes de 15 a 25 años, con diagnóstico de un PEP.	Intervención: edad 21,2 (3,4) años. Género: 51,5 % hombres. Comparador: edad 21,3 (3,4) años. Género: 52,2 % hombres.

9. Características de los estudios de evaluación económica incluidos

Tabla A11. Características de los estudios con diseño de modelización económica incluidos en la evaluación del impacto económico de los programas de ITP respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos

Autor principal y año	Diseño	Dimensiones evaluadas	Ámbito	Intervención y comparador	Perspectiva económica y costes
Serretti, A; 2009 (79)	Análisis de minimización de costes. Evaluación basada en estudios observacionales.	Impacto económico.	Italia.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Sistema de salud. Solo costes directos.
McCrone, P; 2013 (82)	Análisis de minimización de costes. Evaluación basada en un modelo árbol de decisión.	Impacto económico.	Reino Unido.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Sistema de salud. Solo costes directos.
Sediqzadah, S; 2022 (99)	Análisis de coste-efectividad. Evaluación basada en un modelo árbol de decisión.	Impacto económico.	EE.UU.	Intervención: programa de ITP. Comparador: atención convencional.	Sistema de salud y social. Costes directos e indirectos.

10. Descripción de estudios no incluidos en la evaluación de los programas de ITP

A continuación, se presenta una descripción del diseño y principales resultados de los estudios OPUS, PARACHUTE y LEO.

El ensayo OPUS fue un estudio de diseño ECA realizado en Dinamarca, cuyos primeros resultados se publicaron el año 2005 por Petersen et al. (53) y que comparó la eficacia y efectividad clínica de 24 meses de tratamiento del programa de ITP OPUS respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Este ensayo definió como desenlace principal “cualquier desenlace poco favorable”. Tras un año de tratamiento ITP, se observó una disminución significativa del desenlace “cualquier desenlace poco favorable” entre los pacientes del programa de ITP respecto a los que recibieron atención convencional. Brevemente, se observó una disminución del abuso de sustancias psicoactivas, de la sintomatología psicótica, del vagabundismo y la ausencia de trabajo en los pacientes del tratamiento ITP respecto a los pacientes que recibieron atención convencional. Sin embargo, el ensayo OPUS no demostró una mayor eficacia del programa de ITP en la prevención de las tentativas de suicidio ni los suicidios consumados (125) ni el mantenimiento de los buenos resultados obtenidos en los dos primeros años de tratamiento tras cinco años de seguimiento (123). El seguimiento de los principales desenlaces a cinco años (123) demostró la pérdida mayoritaria de los beneficios del programa ITP una vez finalizado el mismo, a excepción de un mayor porcentaje de pacientes viviendo de forma independiente y una menor duración de los ingresos hospitalarios en este período. El análisis de los principales desenlaces a los diez años de seguimiento confirmó que el efecto positivo del tratamiento en un programa de ITP es prácticamente insignificante en un seguimiento a largo plazo (173).

El programa PARACHUTE fue un estudio de diseño observacional, realizado en Suecia, y cuyos resultados de tres años de seguimiento fueron descritos el año 2006 por Cullberg et al. (151). El estudio comparó un grupo de pacientes que recibieron tratamiento de un programa de ITP con una serie de controles históricos que recibieron atención convencional y un grupo de pacientes que recibió tratamiento en una clínica psiquiátrica de alta calidad (lo que sería equivalente a un programa de ITP parcial). El grupo de pacientes tratados en el programa de ITP presentó una mejor evolución que los controles históricos analizados, pero no se observaron diferencias significativas con el grupo de ITP parcial. La evaluación económica fue favorable al tratamiento con el programa de ITP.

El ensayo LEO fue un estudio de diseño ECA realizado en el Reino Unido, cuyos primeros resultados fueron descritos por Craig et al. el año 2004 (184). El estudio comparó la eficacia y efectividad clínica de 18 meses de

tratamiento en el programa de ITP LEO respecto a la atención convencional a los trastornos psicóticos. Los pacientes que recibieron el tratamiento del programa de ITP mostraron una mejor vinculación con el programa y una menor tasa de reingreso hospitalario en comparación con los pacientes que recibieron atención convencional.

