



**Doctorado BMBIC**  
**Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica**

---

**PREDICTORES PRONÓSTICOS EN LOS  
TRASTORNOS PSICÓTICOS AGUDOS Y  
TRANSITORIOS**

---

**TESIS DOCTORAL**

**ÁLVARO LÓPEZ DÍAZ**

Universidad de Sevilla



Febrero, 2020



Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 España (CC BY-NC-ND 3.0 ES)**



**Doctorado BMBIC**  
**Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica**

# **PREDICTORES PRONÓSTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS AGUDOS Y TRANSITORIOS**

Memoria para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla  
presentada por

**Álvaro López Díaz**

Médico especialista en Psiquiatría

Alumno del programa de doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e  
Investigación Clínica de la Universidad de Sevilla

**Director: Dr. D. Miguel Ruiz Veguilla**

Profesor Asociado CIS de la Universidad de Sevilla

Doctor en Medicina, Especialista en Psiquiatría

Instituto de Biomedicina de Sevilla

**Tutor: Dr. D. Pablo Mir Rivera**

Profesor Titular de la Universidad de Sevilla

Doctor en Medicina, Especialista en Neurología

Instituto de Biomedicina de Sevilla





**Doctorado BMBIC**  
**Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica**

**DR. D. MIGUEL RUIZ VEGUILLA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE PSQUIATRÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO DE SEVILLA Y PROFESOR ASOCIADO CIS DEL DEPARTAMENTO DE PSQUIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,**

CERTIFICA

Que D. ÁLVARO LÓPEZ DÍAZ ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada 'Predictores pronósticos en los trastornos psicóticos agudos y transitorios' y que ésta reúne todas las condiciones exigibles para optar al Título de Doctor. Es por ello, por lo que AUTORIZO la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero.

Sevilla, 31 de enero de 2020

Fdo. Dr. D. Miguel Ruiz Veguilla  
DIRECTOR DE TESIS



*A todas aquellas personas que me han apoyado en cada paso que he dado.  
En especial a mis padres, a mi hermano, a Elisa y a mi pequeño Leo,  
porque gracias a ellos soy lo que soy hoy día.*





## **Agradecimientos**

A todos los participantes del estudio, por su amable colaboración y por darme la oportunidad de aprender de sus experiencias.

A mi tutor de tesis, el Dr. D. Pablo Mir Rivera y, en especial, a mi director de tesis, el Dr. D. Miguel Ruiz Veguilla, por su interés, ayuda y entusiasmo en llevar a cabo este proyecto.

Al resto de los coautores, por su implicación, por sus constructivas ideas y por permitirme el uso de los artículos en esta tesis.

A mis colegas de trabajo, por el gran compañerismo demostrado durante el desarrollo de esta tesis doctoral y, especialmente, a D. José Luis Fernández González, por haberse convertido, sin pretenderlo, en una persona de referencia en mi vida.

A mis amigos, los de siempre, por darme tan buenos momentos de desconexión a lo largo de este doctorado y, en especial, a José Juan y a Igna, porque son como hermanos para mi.

A mis padres, a mis abuelos y a mi hermano, por haberme inculcado los valores del esfuerzo, la constancia y la determinación, y por su apoyo siempre incondicional.

Y por último, a ti Elisa, por estar a mi lado, por tu paciencia, comprensión y apoyo durante la tesis, y por darme a nuestro querido Leo, que con su sonrisa ilumina nuestras vidas.



# Índice de contenidos

<b>Abreviaturas</b> .....	<b>15</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>19</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>23</b>
1.1 La estabilidad diagnóstica de los trastornos psicóticos .....	23
1.2 El trastorno psicótico agudo y transitorio .....	24
<b>2. Justificación y objetivos</b> .....	<b>31</b>
<b>3. Materiales y métodos</b> .....	<b>35</b>
3.1 Población a estudio y criterios de inclusión/exclusión .....	35
3.2 Variables y métodos de medida .....	35
3.3 Síntomas psicopatológicos basales .....	36
3.4 Seguimiento de los pacientes .....	37
3.5 Análisis de los datos .....	38
<b>4. Resultados</b> .....	<b>43</b>
4.1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra .....	43
4.2 Estabilidad diagnóstica del ATPD y patrones de cambio diagnóstico a los 2 años de seguimiento .....	44
4.3 Predictores de estabilidad diagnóstica en el ATPD: validación externa de hallazgos previos .....	45
4.4 Predictores de estabilidad diagnóstica en el ATPD: el papel de los delirios, la actividad alucinatoria, el discurso desorganizado y cada uno de los síntomas que definen la psicopatología polimórfica .....	47
<b>5. Discusión</b> .....	<b>51</b>
5.1 Estabilidad diagnóstica del ATPD: comparación con estudios anteriores .....	51
5.2 Predictores de estabilidad temporal del ATPD: validación de hallazgos previos .....	52
5.3 El rol predictor de las alteraciones motoras, las alucinaciones y los síntomas de esquizofrenia en la estabilidad diagnóstica del ATP .....	53

5.4 El papel de la sintomatología rápidamente cambiante y la confusión emocional .....	55
5.5 Limitaciones .....	56
5.6 Implicaciones y direcciones futuras .....	57
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>61</b>
<b>7. Referencias .....</b>	<b>65</b>
<b>8. Artículos .....</b>	<b>77</b>
8.1 <i>'Predictors of diagnostic stability in acute and transient psychotic disorders: validation of previous findings and implications for ICD-11'</i> .....	77
8.2 <i>'The prognostic role of catatonia, hallucinations, and symptoms of schizophrenia in acute and transient psychosis'</i> .....	89

## ***Abreviaturas***

---



## **Abreviaturas**

**APPD:** trastorno psicótico agudo polimorfo sin síntomas de esquizofrenia

**ATPD:** trastornos psicótico agudos y transitorio

**AUC:** área bajo la curva

**BLIPS:** síntomas psicóticos intermitentes breves

**BPD:** trastorno psicótico breve

**CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades

**DE:** desviación estándar

**DSM:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

**DUP:** duración de la psicosis no tratada

**ES:** error estándar

**FEP:** primer episodio de psicosis

**IC:** intervalo de confianza

**OR:** odds ratio

**RDC:** Criterios de Diagnóstico para la Investigación

**ROC:** curva de características operativas del receptor

**WHO:** Organización Mundial de la Salud





## ***Resumen***

---



## Resumen

En la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) se introdujo la categoría ' trastornos psicóticos agudos y transitorios' (ATPD, por sus siglas en inglés) con la intención de agrupar dentro de una misma entidad clínica un conjunto heterogéneo de condiciones psicóticas agudas procedentes de diferentes descripciones clásicas. Estudios longitudinales han demostrado que el ATPD tiene una estabilidad diagnóstica moderada y es por ello por lo que esta categoría diagnóstica va a ser sometida a una profunda revisión en la próxima CIE-11. El sexo femenino, una edad más tardía en el inicio de la psicosis, la existencia de un buen ajuste premórbido, un inicio abrupto de la clínica psicótica, la presencia de una sintomatología polimórfica rápidamente cambiante y la ausencia de síntomas de esquizofrenia son factores predictivos de estabilidad diagnóstica en los ATPD. Sin embargo, la mayoría de estos hallazgos necesitan ser validados externamente, como también deben examinarse otras variables clínicas características del ATPD, sobre todo aquellas concernientes a la definición del concepto polimórfico.

Los objetivos de esta tesis fueron la evaluación de la estabilidad diagnóstica en pacientes con primer episodio de ATPD, la replicación de hallazgos previos relativos a sus predictores de estabilidad temporal, y la identificación de nuevas variables pronósticas en este trastorno psicótico. Para tal fin, se realizó un estudio observacional prospectivo de 2 años de duración a pacientes con primer episodio de ATPD. Se llevaron a cabo análisis de regresión logística multivariante para identificar variables independientes que estuvieran asociadas con la estabilidad diagnóstica del ATPD. En estos análisis, se examinaron una serie de factores predictivos bien establecidos de estabilidad diagnóstica en el ATPD, así como todas las características psicopatológicas del ATPD recogidas en los Criterios de Diagnóstico para la Investigación de la CIE-10.

Sesenta y ocho pacientes con un primer episodio de ATPD completaron el estudio. La estabilidad temporal del ATPD en nuestros pacientes fue del 55.9% (n = 38), mientras que en el 44.1% restante (n = 30) se observaron transiciones diagnósticas a otras categorías diagnósticas de la CIE-10, sobre todo hacia esquizofrenia y trastorno bipolar. En el primer análisis multivariante, los resultados mostraron cómo la estabilidad diagnóstica del ATPD estaba asociada de manera significativa e independiente con la presencia de sintomatología polimórfica rápidamente cambiante (OR = 7.42, IC 95% 1.65–33.30; p = 0.009) y con la ausencia de características esquizofreniformes (OR = 6.37, IC 95% 1.47–27.54; p = 0.013) al inicio del trastorno psicótico. El segundo análisis de regresión múltiple reveló que la estabilidad temporal del ATPD estaba asociada de manera significativamente independiente

con la presencia de alteraciones de la motilidad (OR = 6,86, IC 95% = 1,10–42,62; p = 0,039), con la ausencia de alucinaciones (OR = 5,75; IC 95% = 1,51–21,96; p = 0,010) y con la ausencia de síntomas de esquizofrenia (OR = 7,13; IC 95% = 1,38–36,95; p = 0,019) al inicio de la psicosis.

Los resultados de este estudio corroboran la moderada estabilidad temporal del ATPD y cómo esta entidad diagnóstica puede representar, en casi la mitad de los casos, la manifestación temprana de un trastorno mental crónico. Nuestros hallazgos contribuyen, dando más evidencia empírica, a la propuesta de la CIE-11 de restringir la nueva categoría ATPD al trastorno psicótico agudo polimorfo sin síntomas de esquizofrenia a la vez que sugieren una revisión de los criterios diagnósticos que definen a estos trastornos polimórficos.

# ***1. Introducción***

---



# 1. Introducción

## *1.1 La estabilidad diagnóstica de los trastornos psicóticos*

Los sistemas actuales de clasificación diagnóstica de los trastornos mentales se basan en la presencia o ausencia de una sintomatología característica durante un período de tiempo definido (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization [WHO], 1992). Tales características clínicas, a menudo, varían durante el curso y el tratamiento de estos trastornos, así como también pueden superponerse con otros síndromes psiquiátricos (Farooq et al., 2013; Whitty et al., 2005). Ante la falta de factores etiológicos y biomarcadores específicos en los trastornos mentales, la validez actual de las categorías diagnósticas en los sistemas de clasificación psiquiátrica depende principalmente de su poder predictivo (Castagnini and Fusar-Poli, 2017).

Por estabilidad diagnóstica, se entiende el grado en que un diagnóstico permanece sin cambios en evaluaciones longitudinales y se ha postulado como uno de los cinco criterios de validez para los trastornos mentales (Haahr et al., 2008; Robins and Guze, 1970). Cuanto mayor sea el grado de estabilidad diagnóstica de un trastorno mental, más probable será que ese trastorno refleje un proceso patofisiológico subyacente y, por lo tanto, más fácil sería también la identificación de sus correlatos neurobiológicos (Chang et al., 2009a; Peralta and Cuesta, 2003). Además, la estimación del grado de estabilidad diagnóstica que tiene un trastorno mental a lo largo del tiempo es crucial en psiquiatría clínica para garantizar predicciones pronósticas precisas y para diseñar estrategias específicas de intervención temprana (Fusar-Poli et al., 2016b; Whitty et al., 2005).

Los cambios diagnósticos a lo largo del tiempo en los trastornos psicóticos son frecuentes, especialmente en los pacientes que presentan un primer episodio de psicosis (FEP, por sus siglas en inglés; Bromet et al., 2011; Chang et al., 2009a). Estos cambios pueden deberse a múltiples causas como las características psicóticas fluctuantes, la aparición incierta o tardía de síntomas afectivos, el abuso concomitante de sustancias, los trastornos psiquiátricos comórbidos, los efectos modificadores del tratamiento antipsicótico y, también, como consecuencia de la validez limitada de los actuales sistemas de clasificación diagnóstica (Chang et al., 2009a; Salvatore et al., 2011). La esquizofrenia, las psicosis afectivas y el trastorno esquizoafectivo son los trastornos psicóticos más consistentes prospectivamente en pacientes con FEP mientras que otras afecciones psicóticas tienen diagnósticos menos estables y deben ser consideradas como potencialmente provisionales (Bromet et al., 2011; Fusar-Poli et al., 2016b; Heslin et al., 2015). Entre estas condiciones

psicóticas longitudinalmente menos estables se encuentran los ‘Trastornos psicóticos agudos y transitorios’ (WHO, 1992) (ver Tabla 1).

<b>Trastorno psicótico según CIE-10</b>	<b>Estabilidad diagnóstica, % (IC 95%)</b>
Esquizofrenia (F20.0–F20.3 y F20.9)	90% (85–95)
Trastornos esquizoafectivos (F25)	72% (61–83)
Trastorno esquizofreniforme (F20.8)	29% (22–38)
Psicosis afectivas (F30.2, F31.2 y F32.3)	84% (79–89)
Trastornos por ideas delirantes (F22)	59% (47–71)
Trastornos psicóticos agudos y transitorios (F23)	56% (52–60)
Psicosis inducidas por tóxicos (F1x.5)	66% (51–81)
Trastornos psicóticos no especificados (F28–F29)	36% (27–45)

**Abreviaturas:** CIE-10 = Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades; 95% IC = intervalo de confianza al 95%

**Tabla 1.** Estabilidad diagnóstica de los primeros episodios psicóticos. Fuente: Fusar-Poli et al. (2016b).

### **1.2 El trastorno psicótico agudo y transitorio**

En la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) se introdujo la categoría ‘Trastornos psicóticos agudos y transitorios’ (ATPD, por sus siglas en inglés) dentro de la sección F2 ‘Esquizofrenia y trastornos relacionados’ (WHO, 1992). Esta categoría se creó a la luz de los estudios de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) sobre psicosis agudas (Cooper et al. 1990; Jablensky et al., 1992; Stevens, 1987) y agrupó un conjunto heterogéneo de constructos nosológicos clásicos, como la ‘bouffée délirante’ de la psicopatología descriptiva francesa, las ‘psicosis cicloides’ de la tradición psiquiátrica alemana, las ‘psicosis psicógenas’ de los países escandinavos y las ‘psicosis atípicas’ de la psiquiatría japonesa (Leonhard, 1957; Magnan and Legrain, 1895; Mitsuda, 1965; Retterstøl, 1978). En esta dirección, en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) se definió el ‘Trastorno psicótico breve’ (BPD, por sus siglas en inglés) como un síndrome psicótico de rápida aparición y corta duración (American Psychiatric Association, 1994). Sin embargo, aunque ATPD y BPD podrían considerarse como categorías diagnósticas análogas, debe tenerse en consideración que ambos trastornos sólo se superponen parcialmente debido a que entre ellos existen diferencias operativas en cuanto a criterios de inicio, duración y tipo de sintomatología (Castagnini and Fusar-Poli, 2017; Fusar-Poli et al., 2016a; Pillmann et al., 2002).



El ATPD se define en la CIE-10 como una condición psicótica breve de presentación polimórfica, predominantemente delirante o de tipo esquizofreniforme caracterizada por un inicio agudo ( $\leq 2$  semanas) y una rápida remisión (en un plazo máximo de 1 a 3 meses) que, a menudo, está precedida de acontecimiento estresantes agudos (WHO, 1992). La categoría (CIE-10: F23.x) se divide en seis subtipos de acuerdo a diferentes presentaciones clínicas y criterios de duración: F23.0 ‘trastorno psicótico agudo polimorfo sin síntomas de esquizofrenia’ (APPD, por sus siglas en inglés); F23.1 ‘trastorno psicótico agudo polimorfo con síntomas de esquizofrenia’; F23.2 ‘trastorno psicótico agudo de tipo esquizofrénico’; F23.3 ‘otro trastorno psicótico agudo con predominio de ideas delirantes’; F23.8 ‘otros trastornos psicóticos agudos y transitorios’; y F23.9 ‘trastorno psicótico agudo y transitorio sin especificación’ (WHO, 1992). La remisión completa del síndrome psicótico no debe exceder de 1 mes en los subtipos de ATPD que presenten síntomas de esquizofrenia o de 3 meses en aquellos casos con características polimórficas, delirantes o no especificadas a fin de distinguir el ATPD, respectivamente, de la esquizofrenia o el trastorno por ideas delirantes persistentes (WHO, 1992). Además, aunque en el cuadro clínico puedan coexistir fluctuaciones emocionales severas, trastornos psicomotores, trastornos de la atención y estados transitorios de perplejidad o falsa identificación, los criterios diagnósticos para el ATPD obligan a la exclusión de enfermedades mentales orgánicas, de trastornos inducidos por sustancias y de trastornos mayores del humor (WHO, 1992).

La incidencia anual del ATPD oscila entre 4-10 casos por cada 100,000 personas, mientras que su prevalencia, respecto al total de pacientes con FEP, varía entre el 5.8% y el 19.0% según diferentes cohortes nacionales (Castagnini and Berrios, 2009; Castagnini and Fusar-Poli, 2017; Marneros and Pillmann, 2004). El diagnóstico de ATPD es más frecuente en mujeres entre la adultez temprana y media, así como en población inmigrante (Castagnini and Berrios, 2009; Castagnini and Fusar-Poli, 2017). El trastorno tiende a tener un curso episódico-remitente en la mitad de los casos y la presencia de estrés agudo asociado es más probable que sea un factor desencadenante del ATPD en los países en vías de desarrollo que en los países industrializados (Castagnini and Fusar-Poli, 2017).

Aunque el ATPD se ha considerado tradicionalmente como una psicosis de buen pronóstico debido a su breve irrupción y rápida remisión, este trastorno está asociado a un alto riesgo de conducta suicida y a un exceso de mortalidad por causas naturales (Castagnini et al., 2013a; Castagnini and Bertelsen, 2011; López-Díaz et al., 2018; Pillmann et al., 2003). Además, de acuerdo a estimaciones meta-analíticas, los ATPD tienen una estabilidad diagnóstica prospectiva moderada que oscila entre el 52-60% (Fusar-Poli et al., 2016b), lo que implica que casi la mitad de los pacientes inicialmente diagnosticados de ATPD transitarán en un futuro hacia trastornos psicóticos crónicos.

La mayoría de las transiciones diagnósticas del ATPD a otras categorías de la CIE-10 tienden a suceder en los 24 meses posteriores al inicio de la psicosis (Castagnini and Fusar-Poli, 2017). Estos cambios se producen principalmente hacia la esquizofrenia y, en menor medida, hacia trastornos afectivos (Castagnini and Fusar-Poli, 2017; Fusar-Poli et al., 2016b). Los factores predictivos de estabilidad diagnóstica en el ATPD son el género femenino, una edad más tardía en el inicio de la psicosis, la existencia de un buen ajuste premórbido, un inicio abrupto ( $\leq 48$  horas) del episodio psicótico, la presencia de sintomatología polimórfica cambiante y la ausencia de síntomas de esquizofrenia (Aadamsoo et al., 2011; Castagnini et al., 2013b; Castagnini and Foldager, 2014; Marneros et al., 2003a; Marneros and Pillmann, 2004; Pillmann and Marneros, 2005; Poon and Leung, 2017; Queirazza et al., 2014; Rusaka and Rancãns, 2014a, 2014b; Sajith et al., 2002; Salvatore et al., 2011; Singh et al., 2004; Wang et al., 2018) (ver Tabla 2). No obstante, cabe señalar que la mayoría de estas estimaciones se han extraído de estudios con tamaños muestrales pequeños, estudios retrospectivos de historias clínicas o estudios basados en registros nacionales (como el Registro Central Psiquiátrico Danés) en los que los casos de ATPD no han sido sometidos ni a una validación diagnóstica estructurada ni a procesos estadísticos de validación interna y externa como para que se consideren generalizables sus resultados.

Factor predictor	Hallazgo	Estudio
Género	El género femenino se asocia con la estabilidad diagnóstica del ATPD	Castagnini et al., 2013 Castagnini and Foldager, 2014 Queirazza et al., 2014 Singh et al., 2004 Wang et al., 2018
Edad	Una edad de inicio tardía en el ATPD es un indicador de estabilidad diagnóstica	Aadamsoo et al., 2011 Poon and Leung, 2017 Queirazza et al., 2014 Wang et al., 2018
Ajuste premórbido	Los pacientes con ATPD que presentan un buen ajuste premórbido tienen un mejor pronóstico y un menor riesgo de recaídas que los que presentan un mal ajuste premórbido	Marneros et al., 2003 Pillmann and Marneros, 2005 Singh et al., 2004
Tipo de inicio de los síntomas psicóticos	El inicio abrupto de los síntomas psicóticos en el ATPD es un factor de estabilidad diagnóstica	Rusaka and Rancãns, 2014a Sajith et al., 2002
Manifestaciones clínicas del ATPD	La presencia de sintomatología polimórfica rápidamente cambiante es un buen predictor de estabilidad diagnóstica en el ATPD	Aadamsoo et al., 2011 Castagnini and Foldager, 2014 Marneros and Pillmann, 2004 Rusaka and Rancãns, 2014a Sajith et al., 2002 Salvatore et al., 2011
	La ausencia de sintomatología esquizofreniforme al inicio de la psicosis predice la estabilidad temporal del ATPD	Aadamsoo et al., 2011 Castagnini and Foldager, 2014 Rusaka and Rancãns, 2014b Sajith et al., 2002

**Abreviatura:** ATPD = trastorno psicótico agudo y transitorio

**Tabla 2.** Predictores bien establecidos de estabilidad diagnóstica y / o de buen pronóstico en el trastorno psicótico agudo y transitorio. Fuente: López-Díaz et al., 2019a.

En base a esta alta inestabilidad temporal, a la evidencia disponible en cuanto a factores pronósticos, y a fin de aumentar la validez predictiva del ATPD, en la próxima revisión de la CIE-11 se va a modificar la definición de dicha categoría diagnóstica. De este modo, se ha propuesto que la nueva categoría ATPD quede restringida en la CIE-11 al APPD (F23.0; Biedermann and Fleischhacker, 2016; Gaebel and Reed, 2012; Reed et al., 2019). En consecuencia, los subtipos con síntomas de esquizofrenia se recogerán dentro de la nueva sección F2 con el nombre de ‘trastornos psicóticos primarios no especificados’, mientras que el subtipo predominantemente delirante pasará a formar parte de la categoría ‘trastorno delirante’ (Biedermann and Fleischhacker, 2016; Gaebel and Reed, 2012; Reed et al., 2019).

Sin embargo, aunque estos cambios estarían dirigidos a mejorar la validez predictiva de la nueva categoría ATPD, varios autores han sugerido que la restricción exclusiva al subtipo APPD (F23.0) podría conducir a una serie de dificultades diagnósticas (de confiabilidad intra e inter evaluador) derivadas de la propia inestabilidad intrínseca de estos cuadros psicóticos polimorfos (Castagnini and Fusar-Poli, 2017; Castagnini and Galeazzi, 2016). Por ello, y en aras de mejorar estos problemas de confiabilidad, se ha propuesto como una solución más pragmática la selección de aquellas características psicopatológicas y sociodemográficas más distintivas del ATPD que permitan a los clínicos una evaluación fácil y objetiva de este trastorno psicótico (Castagnini et al., 2018; Castagnini and Fusar-Poli, 2017).



## ***2. Justificación y objetivos***

---



## 2. Justificación y objetivos

A la vista de todo lo anteriormente comentado, la incertidumbre que existe actualmente en torno a la validez del ATPD nos lleva a cuestionarnos el aparente buen pronóstico que tradicionalmente esta categoría diagnóstica de la CIE-10 ha llevado asociado.

El principal interés de esta tesis doctoral ha sido la identificación de variables predictoras de estabilidad diagnóstica en el ATPD a fin de poder diseñar programas de intervención y prevención más específicos en esta subpoblación de pacientes con psicosis.

La tesis está formada por un compendio de dos artículos de investigación publicados en revistas internacionales con factor de impacto indexadas en el Journal Citation Reports (JCR). Los artículos han abordado cada uno de los objetivos que se detallan a continuación:

- El artículo titulado ‘Predictors of diagnostic stability in acute and transient psychotic disorders: validation of previous findings and implications for ICD-11’ publicado en la revista *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* tuvo dos objetivos principales: 1) evaluar la estabilidad diagnóstica del ATPD a los dos años de seguimiento en una cohorte de pacientes con primer episodio de ATPD y 2) examinar en nuestra muestra la validez externa de los predictores de estabilidad temporal de ATPD publicados en estudios anteriores. A estos dos objetivos principales, se sumó el objetivo secundario de describir el perfil sociodemográfico y clínico de los pacientes con primer episodio de ATPD que son atendidos en nuestros servicios de salud mental (López-Díaz et al., 2019a).
- El artículo titulado ‘The prognostic role of catatonia, hallucinations and symptoms of schizophrenia in acute and transient psychosis’ publicado en la revista *Acta Psychiatrica Scandinavica* tuvo dos objetivos principales: 1) examinar el papel predictivo de cada uno de los síntomas que definen a los subtipos polimórficos del ATPD y 2) evaluar el valor pronóstico de otras características psicóticas como los delirios, la actividad alucinatoria y el discurso desorganizado (López-Díaz et al., 2019b).





### ***3. Materiales y método***

---



## **3. Materiales y método**

### ***3.1 Población a estudio y criterios de inclusión/exclusión***

Se realizó un estudio observacional prospectivo de dos años de seguimiento a pacientes con primer episodio de ATPD y edades comprendidas entre los 18 y los 65 años. Los sujetos incluidos en el estudio fueron reclutados de cinco Unidades de Salud Mental Comunitarias de dos provincias andaluzas (Jaén y Sevilla) entre los años 2011 y 2015. La suma de estos centros cubrió una área de referencia de aproximadamente 500,000 habitantes e incluyó a una población representativa de la sociedad que es atendida en los servicios públicos de salud mental en Andalucía. Todos los participantes dieron su consentimiento informado y el estudio fue aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica.

Los datos de los pacientes se obtuvieron por medio de entrevistas clínicas estructuradas, anamnesis a los familiares y revisión de todos los registros médicos disponibles. La presencia del trastorno psicótico se evaluó mediante la versión en español de la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) y el diagnóstico de ATPD (F23.x) se hizo de acuerdo a los criterios de la CIE-10 (Bobes, 1998; WHO, 1992). Se descartaron aquellos pacientes con trastornos psicóticos inducidos por sustancias, psicosis afectivas y psicosis orgánicas. Otros criterios de exclusión fueron los antecedentes previos de psicosis, padecer una afección médica grave o inestable, tener antecedentes de traumatismo craneoencefálico grave o enfermedad neurológica, la presencia de discapacidad intelectual o no hablar español lo suficientemente bien como para completar adecuadamente los instrumentos psicométricos de evaluación.

### ***3.2 Variables y métodos de medida***

Las características clínicas y sociodemográficas recogidas al inicio del trastorno psicótico fueron: edad, género, etnia (europeo-caucásico u otro), estado civil (soltero o casado/pareja de hecho), nivel educativo (educación superior o educación secundaria o elemental) y situación laboral (desempleado o empleado). Las variables clínicas y las características diagnósticas que se registraron fueron: (1) nivel de ajuste premórbido (buen o mal ajuste); (2) antecedentes psiquiátricos previos; (3) historial de uso de sustancias (alcohol, cánnabis o cualquier droga psicoactiva); (4) antecedentes familiares de psicosis en primer grado; (5) subtipo de ATPD (presentaciones polimórficas [F23.0 – F23.1] o no polimórficas [F23.2 – F23.9]); (6) síntomas psicopatológicos basales; (7) presencia de estrés

agudo asociado (definido como eventos estresantes típicos dentro de las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas psicóticos); y (8) tipo de inicio del ATPD (abrupto, si el cuadro psicótico apareció en un periodo de 48 horas o agudo, si se desarrolló en más de 48 horas pero menos de dos semanas).

Los antecedentes de consumo de sustancias se evaluaron mediante la entrevista estructurada MINI y se definió como el uso habitual de una cantidad moderada de alcohol, cánnabis o cualquier droga psicoactiva en el último año sin que este uso cumpliera criterios diagnósticos de abuso o dependencia (Bobes, 1998). El nivel de ajuste premórbido se evaluó utilizando una metodología similar a la empleada en un estudio previo (van Os et al., 1995) y, conforme a ello, la suma de las siguientes variables sociodemográficas fue usada como un indicador de mal ajuste premórbido: estar soltero, desempleado y tener una educación secundaria o elemental. El estrés agudo asociado se calificó tal y como se indica en las descripciones de la CIE-10 e hizo mención a la presencia, dentro de las 2 semanas previas al inicio de los síntomas psicóticos, de eventos vitales estresantes como una pérdida de pareja, una pérdida inesperada de trabajo, el contraer matrimonio, o el trauma psicológico derivado de situaciones de combate, terrorismo y/o tortura (WHO, 1992). El tipo de inicio del ATPD fue dicotomizado, de acuerdo con los Criterios de Diagnóstico para la Investigación (RDC, por sus siglas en inglés) de la CIE-10, en abrupto, cuando el paso de un estado no psicótico a otro claramente psicótico ocurrió en un periodo de 48h, o agudo, si el estado psicótico se desarrolló durante un período superior a 48h pero inferior a 2 semanas (WHO, 1993).

### ***3.3 Síntomas psicopatológicos basales***

La metodología utilizada para evaluar estos síntomas psicopatológicos basales fue similar a la utilizada en estudios previos (Marneros et al., 2003b; Rusaka and Rancãns, 2014b; Suda et al., 2005). Para tal fin, se preparó una lista de verificación de síntomas basada en los criterios diagnósticos de la CIE-10-RDC para el ATPD (WHO, 1993) (ver Figura 1). Este listado se usó para identificar los síntomas incluidos en el criterio G1 del ATPD, los criterios B y D de los subtipos polimórficos y el criterio G1 de esquizofrenia (WHO, 1993). Estos síntomas incluyeron la presencia o ausencia de: (a) delirios; (b) alucinaciones; (c) discurso desorganizado; (d) sintomatología rápidamente cambiante (tanto en tipo como en intensidad); (e) confusión emocional (caracterizada por sentimientos intensos de felicidad o éxtasis, ansiedad abrumadora o irritabilidad marcada); (g) perplejidad o falsos reconocimientos de lugares y/o personas; (g) acentuado aumento o disminución de la actividad psicomotriz (en adelante, alteraciones de la motilidad); y (h) características esquizofreniformes (cualquiera de los síntomas enumerados en los criterios G1 para la esquizofrenia; WHO, 1993) (ver Figura 1).

## Listado de síntomas del ATPD

<b>Criterios G1 para ATPD</b>
• Delirios
• Alucinaciones
• Discurso desorganizado
<b>Subtipos polimórficos, Criterio B</b>
• La sintomatología cambia rápidamente tanto en tipo como en intensidad de un día para otro e incluso de una hora a otra
<b>Subtipos polimórficos, Criterios D</b>
• Confusión emocional, caracterizada por sentimientos intensos de felicidad o éxtasis, ansiedad abrumadora o irritabilidad marcada
• Perplejidad o falso reconocimiento de personas o lugares
• Acentuado aumento o disminución de la actividad psicomotriz
<b>Criterios G1 para esquizofrenia</b>
• Algunos de los síntomas enumerados en los criterios G1.1 y G1.2 de esquizofrenia

## Perfiles clínicos del ATPD

Subtipos de ATPD	ATPD - Criterio G1	PM - Criterio B	PM - Criterios D	Criterios G1 para esquizofrenia	Duración
F23.0	Al menos uno o cualquier combinación de los síntomas	El criterio es obligatorio	Al menos dos de los síntomas deben estar presentes al mismo tiempo	Cualquiera de los síntomas puede estar presente, pero sólo durante una parte mínima del tiempo	< 3 meses
F23.1				Al menos uno de los síntomas debe estar presente la mayor parte del tiempo	< 1 mes
F23.2		El criterio D no se cumple (pero uno de los síntomas puede estar presente)	El criterio D no se cumple (pero uno de los síntomas puede estar presente)	Se cumplen los criterios para la esquizofrenia, con excepción de la duración	< 3 meses
F23.3					
F23.8, F23.9				El criterio podría cumplirse	

**Figura 1.** Manifestaciones psicopatológicas y diferentes perfiles sintomáticos del ATPD según los criterios CIE-10-RDC. ATPD = trastorno psicótico agudo y transitorio; CIE-10-RDC = Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades - Criterios de Diagnóstico para la Investigación; PM = subtipo polimórfico. Fuente: López-Díaz et al., 2019b

### 3.4 Seguimiento de los pacientes

Los pacientes fueron seguidos mientras eran atendidos en sus equipos comunitarios de salud mental. Esta atención fue multidisciplinaria e incluyó visitas periódicas a psiquiatras, psicólogos clínicos, personal de enfermería y trabajadores sociales en el marco de una estrategia de tratamiento integral que combinaba intervenciones farmacológicas, psicoterapéuticas y psicoeducativas. Dos años después del inicio del ATPD, aquellos pacientes que completaron el periodo de seguimiento fueron reevaluados siguiendo los criterios de la CIE-10 mediante el uso de entrevistas clínicas y la revisión de todos los datos disponibles (registros electrónicos e información de familiares). Conforme a esta metodología, si en algún momento del seguimiento los pacientes pasaban a cumplir criterios CIE-10 para cualquier otra categoría dentro de la sección F2 'esquizofrenia y trastornos

relacionados', tales pacientes se clasificaban en el grupo de cambio diagnóstico, considerándose en esos casos el ATPD como una manifestación temprana de dichos trastornos. Del mismo modo, la aparición posterior de síntomas maníacos durante el seguimiento implicaba una transición diagnóstica de ATPD a 'trastorno bipolar' (F31.0-F31.9 según CIE-10). Además, también se incluyeron en el grupo de cambio de diagnóstico a aquellos pacientes con primer episodio de ATPD cuya sintomatología inicial fue posteriormente mejor entendida, desde una perspectiva longitudinal, como una psicosis inducida por sustancias, o secundaria a un factor orgánico subyacente, o por contextualizarse mejor dicho cuadro psicótico dentro de una personalidad emocionalmente inestable y/o paranoide. Si al final del seguimiento había casos sobre los que existían discrepancias diagnósticas, éstas fueron discutidas y resueltas por consenso entre los autores. Aquellos pacientes que abandonaron el seguimiento o retiraron su consentimiento informado fueron excluidos del estudio.

### **3.5 Análisis de los datos**

Se realizaron análisis de regresión logística múltiple utilizando el método 'enter' para la identificación de predictores sociodemográficos, clínicos y psicopatológicos de estabilidad diagnóstica en el ATPD. Siguiendo las recomendaciones actuales (Steyerberg and Vergouwe, 2014), estos factores predictivos se seleccionaron en base al conocimiento previo e incluyeron: género, edad de inicio de la psicosis, nivel de ajuste premórbido, tipo de inicio síntomas psicóticos (abrupto o agudo), presencia/ausencia de características esquizofréniformes y presencia/ausencia de psicopatología polimórfica (Aadamsoo et al., 2011; Castagnini et al., 2013b; Castagnini and Foldager, 2014; Marneros et al., 2003a; Marneros and Pillmann, 2004; Pillmann and Marneros, 2005; Poon and Leung, 2017; Queirazza et al., 2014; Rusaka and Rancāns, 2014a, 2014b; Sajith et al., 2002; Salvatore et al., 2011; Singh et al., 2004; Wang et al., 2018). Además, como ya se explicó en los objetivos de esta tesis, en el segundo estudio se analizaron cada uno de los síntomas que definen a los subtipos polimórficos del ATPD en la clasificación CIE-10-RDC (WHO, 1993), así como se evaluaron otras características psicóticas tales como los delirios, la actividad alucinatoria y el discurso desorganizado. Dada la ausencia de estudios previos que evaluaran el papel pronóstico de estas características psicopatológicas, se hizo un cribado univariante con el objeto de incluir en el modelo predictivo (junto al resto de variables seleccionadas sobre la base del conocimiento a priori) sólo aquellos síntomas que presentasen asociaciones estadísticas ( $p \leq 0.1$ ).

La normalidad de las variables se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos categóricos se examinaron mediante tablas de contingencia y la prueba

de Chi-cuadrado (con corrección de continuidad de Yates) o la prueba exacta de Fisher (cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5). Se calcularon medias y desviaciones estándar (DE) para las variables cuantitativas y se emplearon frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas. Se calcularon las odds ratios (OR) y los intervalos de confianza (IC) al 95% para todos los predictores candidatos mediante análisis de regresión logística. Se utilizaron matrices de correlación para verificar la colinealidad entre las variables explicativas y tablas de clasificación para calcular la precisión predictiva general de los modelos (Midi et al., 2010; Sarkar and Midi, 2010). El coeficiente de Nagelkerke  $R^2$  se usó para estimar la proporción de la varianza explicada en los análisis de regresión logística y la calibración de los modelos se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow (Lemeshow and Hosmer, 1982; Nagelkerke, 1991). La curva de características operativas del receptor (ROC) y el área bajo la curva (AUC) se usaron para medir los rendimientos discriminatorios de los modelos predictivos (Steyerberg and Vergouwe, 2014). Para evitar sesgos de sobreajuste (overfitting) y evaluar la validez interna de los modelos se utilizaron técnicas de bootstrapping (Skalská and Freylich, 2006). El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ . El método de eliminación por lista (listwise deletion) se utilizó para procesar los casos perdidos (Hancock and Mueller, 2010). Los análisis de datos fueron realizados con el programa informático SPSS (ver. 24, IBM Corp., Armonk, EE.UU.)





## ***4. Resultados***

---



## 4. Resultados

### 4.1 Características clínicas y sociodemográficas de la muestra

Durante el periodo 2011-2015 se reclutaron a 76 pacientes con FEP diagnosticados de ATPD según los criterios de la CIE-10. De estos pacientes, 8 (10.5%) no completaron el período de seguimiento y fueron por tanto excluidos de los análisis. De este modo, el tamaño muestral final del estudio fue de 68 pacientes.

La edad media de la muestra fue de 34,2 años (DE  $\pm$  11, rango 18-60) y en un 60.3% (n = 41) estuvo conformada por mujeres. La mayoría de los pacientes eran europeos-caucásicos (89.7%, n = 61), solteros (55.9%, n = 38), desempleados (57.3%, n = 39) y tenían una educación secundaria o elemental (85.3%, n = 58). El 30% (n = 21) de los pacientes tenía antecedentes psiquiátricos previos y el 23.5% (n = 16) un historial de consumo de sustancias. Se identificaron antecedentes familiares de psicosis en primer grado en un 25% (n = 17) de la muestra y la mayoría de los pacientes (70.6%, n = 48) presentaban un buen ajuste premórbido al inicio de la psicosis (ver Tabla 3).

La distribución diagnóstica basal de los subtipos de ATPD fue la siguiente: F23.0 APPD, 27.9% (n = 19); F23.1 'trastorno psicótico polimórfico agudo con síntomas de esquizofrenia', 8.8 % (n = 6); F23.2 'trastorno psicótico agudo de tipo esquizofrénico', 23.5% (n = 16); F23.3 'trastorno psicótico agudo con predominio de ideas delirantes', 26.5% (n = 18); y F23.8-9 'otros ATPD y ATPD no especificado', 13.2% (n = 9). Por consiguiente, el 36.8% (n = 25) de los pacientes presentaron ATPDs de subtipo polimórfico (F23.0-F23.1) mientras que el 63.2% (n = 43) restante tuvieron subtipos no polimórficos (F23.2-F23.9) (ver Tabla 3).

En cuanto a las características psicopatológicas de la muestra, su perfil fue el siguiente: delirios 97.1% (n = 66), alucinaciones 44.1% (n = 30), discurso desorganizado 25% (n = 17), sintomatología rápidamente cambiante 42.6% (n = 29), confusión emocional 39.7% (n = 27), perplejidad y/o falsos reconocimientos 33.8% (n = 23), alteraciones de la motilidad 33.8% (n = 23) y sintomatología esquizofreniformes 32.4% (n = 22) (ver Tabla 3). Por último, un 36.8% (n = 25) de los pacientes desarrollaron la psicosis de forma abrupta (es decir, en un periodo igual o inferior a 48h) mientras que en un 35.3% (n = 24) de los casos el ATPD estuvo precedido de un evento estresante agudo (ver Tabla 3).

	(n = 68)
Edad (años), media ± DE	34.2 ± 11
Género, n (%)	
Masculino	27 (39.7%)
Femenino	41 (60.3%)
Etnia, n (%)	
Europea–Caucásica	61 (89.7%)
Otras	7 (10.3%)
Estado civil, n (%)	
Casado/pareja de hecho	30 (44.1%)
Soltero	38 (55.9%)
Situación laboral, n (%)	
Trabajando	29 (42.7%)
Desempleo	39 (57.3%)
Nivel educativo, n (%)	
Educación superior	10 (14.7%)
Educación secundaria o elemental	58 (85.3%)
Nivel de ajuste premórbido, n (%) <sup>a</sup>	
Buen ajuste premórbido	48 (70.6%)
Mal ajuste premórbido	20 (29.4%)
Antecedentes psiquiátricos, n (%)	21 (30%)
Uso de sustancias, n (%)	16 (23.5%)
Antecedentes familiares de psicosis, n (%)	17 (25%)
Subtipo de ATPD, n (%)	
Polimorfo sin síntomas de esquizofrenia (F23.0)	19 (27.9%)
Polimorfo con síntomas de esquizofrenia (F23.1)	6 (8.8%)
Agudo de tipo esquizofrénico (F23.2)	16 (23.5%)
Predominio de ideas delirantes (F23.3)	18 (26.5%)
Otros y no especificados (F23.8–9)	9 (13.2%)
Manifestaciones psicopatológicas, n (%)	
Delirios	66 (97.1%)
Alucinaciones	30 (44.1%)
Discurso desorganizado	17 (25%)
Síntomatología rápidamente cambiante	29 (42.6%)
Confusión emocional	27 (39.7%)
Estados de perplejidad o de falsa identificación	23 (33.8%)
Alteraciones de la motilidad	23 (33.8%)
Síntomas esquizofreniformes	22 (32.4%)
Tipo de inicio del ATPD, n (%)	
Abrupto	25 (36.8%)
Agudo	43 (63.2%)
Estrés agudo asociado, n (%)	24 (35.3%)

**Abreviatura:** ATPD = trastorno psicótico agudo y transitorio

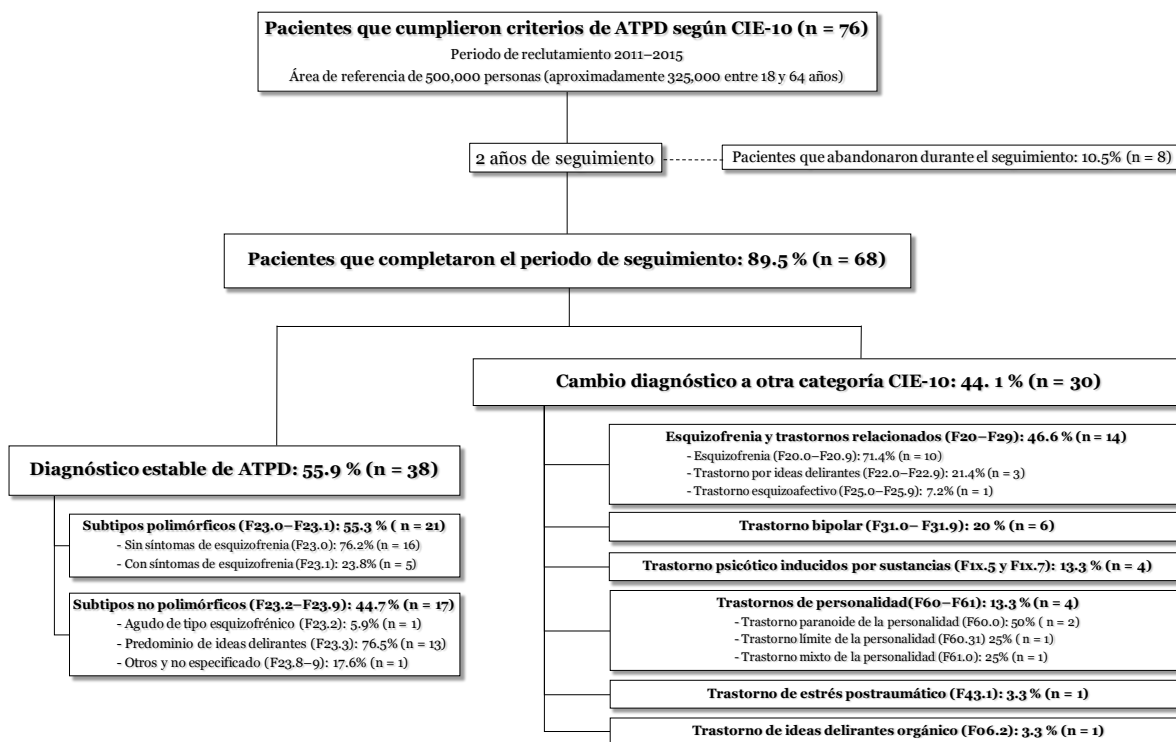
<sup>a</sup> En base a una metodología similar a la de van Os et al. (1995), la suma de las siguientes variables sociodemográficas fue usada como un indicador de mal ajuste premórbido: estar soltero, desempleado y tener una educación secundaria o elemental.

**Tabla 3.** Características clínicas y sociodemográficas de la muestra al inicio del estudio. Fuente: López-Díaz et al., 2019b.

#### **4.2 Estabilidad diagnóstica del ATPD y patrones de cambio diagnóstico a los 2 años de seguimiento**

La estabilidad global del ATPD en nuestra muestra fue del 55.9% (n = 38), mientras que el 44.1% restante (n = 30) transitó a otras categorías diagnósticas de la CIE-10. La mayoría de los cambios diagnósticos fueron hacia otras categorías de la misma sección F2

'esquizofrenia y trastornos relacionados' (46.6%, n = 14), seguidas en orden de frecuencia por aquellas recogidas en la Sección F3 'trastornos afectivos' (20%, n = 6), F1 'Trastornos por uso de sustancias psicoactivas' (13,3%, n = 4), F6 'Trastornos de la personalidad y del comportamiento' (13.3%, n = 4), F4 'Trastornos neuróticos y relacionados con el estrés' (3.3%, n = 1) y Fo 'Trastornos mentales orgánicos' (3.3%, n =1) (ver Figura 2)



**Figura 2.** Distribución de los pacientes según su diagnóstico final al término del periodo de seguimiento. Fuente: López-Díaz et al., 2019b.

### 4.3 Predictores de estabilidad diagnóstica en el ATPD: validación externa de hallazgos previos

En este primer análisis las variables incluidas en el modelo multivariante se seleccionaron en base al conocimiento previo sobre factores predictivos de estabilidad diagnóstica en el ATPD. Estas variables fueron: género, edad de inicio de la psicosis, nivel de ajuste premórbido, tipo de inicio de los síntomas psicóticos (abrupto o agudo), presencia/ausencia de características esquizofréniformes y presencia/ausencia de psicopatología polimórfica (Aadamsoo et al., 2011; Castagnini et al., 2013b; Castagnini and Foldager, 2014; Marneros et al., 2003a; Marneros and Pillmann, 2004; Pillmann and Marneros, 2005; Poon and Leung, 2017; Queirazza et al., 2014; Rusaka and Rancãns, 2014a, 2014b; Sajith et al., 2002; Salvatore et al., 2011; Singh et al., 2004; Wang et al., 2018).

Los resultados del análisis de regresión logística múltiple indicaron que la estabilidad diagnóstica del ATPD a los 2 años de seguimiento estaba asociada de manera significativa e independiente con la presencia de sintomatología polimórfica rápidamente cambiante (OR = 7.42, IC 95% 1.65–33.30; p = 0.009) y con la ausencia de características esquizofreniformes (OR = 6.37, IC 95% 1.47–27.54; p = 0.013) al inicio del trastorno psicótico. El resto de variables pronósticas incluidas en el modelo predictivo (el género femenino, una edad de inicio más tardía, el buen ajuste premórbido y el inicio abrupto de los síntomas psicóticos) no demostraron asociaciones estadísticamente significativas (ver Tabla 4).

El modelo multivariante fue estadísticamente significativo ( $\chi^2 = 25.943$  [6], p < 0.001) mientras que la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow no fue significativa ( $\chi^2 = 6.36$  [8], p = 0.606), lo que sugirió que el modelo predictivo se ajustaba bien a los datos. El examen de la matriz de correlación indicó que no había problemas de colinealidad entre las variables predictoras. El porcentaje total de predicciones correctas fue del 76.47% y el valor del coeficiente de Nagelkerke R<sup>2</sup> fue de 0.42, lo que indicó que el modelo explicaba el 42% de la varianza. Por último, el AUC fue de 0.836 (IC 95% 0.726–0.914) y tras aplicar técnicas de bootstrapping (a fin de evitar problemas de overfitting), el AUC ajustado del modelo fue de 0.812 (IC 95% 0.707–0.915), datos que demostraron su excelente capacidad discriminadora y una buena validez interna (ver Tabla 4).

	Coefficiente	ES	Wald	p-valor	OR	IC 95%
Edad de inicio de la psicosis	0.001	0.033	0.001	0.974	1.00	0.94–1.07
Género femenino	-0.616	0.808	0.581	0.446	0.54	0.11–2.63
Buen ajuste premórbido	0.984	0.823	1.429	0.232	2.67	0.53–13.42
Inicio abrupto de los síntomas psicóticos	0.534	0.697	0.585	0.444	1.70	0.43–6.70
Sintomatología polimórfica	2.005	0.766	6.855	0.009	7.42	1.65–33.30
Ausencia de síntomas de esquizofrenia	1.852	0.747	6.140	0.013	6.37	1.47–27.54
Constante	-0.958					
<i>Resumen general del modelo</i>						
$\chi^2$ [df] (p-valor)				25.943 [6] (p < 0.001)		
Prueba de Hosmer y Lemeshow, $\chi^2$ [df] (p-valor)				6.36 [8] (p = 0.606)		
Nagelkerke R <sup>2</sup>				0.42		
Porcentaje total de predicciones correctas (%)				76.47%		
AUC (95% CI)				0.836 (95% CI = 0.726–0.914)		
Bootstrap AUC (95% CI) <sup>a</sup>				0.812 (95% CI = 0.707–0.915)		

<sup>a</sup> Bootstrap (1,000 remuestreos). Programa desarrollado por Skalská and Freylich (2006)

**Abreviaturas:** ATPD = trastorno psicótico agudo y transitorio; AUC = área bajo la curva; df = grados de libertad; OR = odds ratio; ES = error estándar; 95% IC = intervalo de confianza al 95%

**Tabla 4.** Validación externa de la evidencia existente sobre predictores de estabilidad diagnóstica en el ATPD: resultados del análisis de regresión logística multivariante (n = 68). Fuente: López-Díaz et al., 2019a.

#### **4.4 Predictores de estabilidad diagnóstica en el ATPD: el papel de los delirios, la actividad alucinatoria, el discurso desorganizado y cada uno de los síntomas que definen la psicopatología polimórfica**

En este segundo análisis, debido a la ausencia de estudios que hubieran evaluado el papel pronóstico de estos síntomas, se hizo un cribado univariante para seleccionar aquellas características psicopatológicas del ATPD que presentasen asociaciones bivariadas ( $p \leq 0.1$ ) con la estabilidad diagnóstica a fin de poder incluirlas después en un modelo multivariante junto al resto de variables seleccionadas sobre la base del conocimiento a priori.

El screening univariante reveló que la estabilidad diagnóstica del ATPD estaba estadísticamente asociada en nuestra muestra con las siguientes características psicopatológicas basales: ausencia de alucinaciones ( $\chi^2$  con corrección de Yates = 6.71,  $p = 0.010$ ), sintomatología rápidamente cambiante ( $\chi^2$  con corrección de Yates = 6.83,  $p = 0.009$ ), confusión emocional ( $\chi^2$  con corrección de Yates = 7.29,  $p = 0.007$ ) y alteraciones de la motilidad ( $\chi^2$  con corrección de Yates = 5,75,  $p = 0,016$ ) (ver Tabla 5).

Manifestaciones psicopatológicas, n (%)	Diagnóstico a los 2 años de seguimiento		p-valor
	ATPD (n = 38)	No-ATPD (n = 30)	
Delirios	38 (100%)	28 (93.3%)	0.191 <sup>a</sup>
Alucinaciones	11 (28.9%)	19 (63.3%)	0.010 <sup>b</sup>
Discurso desorganizado	9 (23.7%)	8 (26.7%)	1 <sup>b</sup>
Sintomatología rápidamente cambiante	22 (57.9%)	7 (23.3%)	0.009 <sup>b</sup>
Confusión emocional	21 (55.3%)	6 (20%)	0.007 <sup>b</sup>
Perplejidad o falsa identificación	13 (34.2%)	10 (33.3%)	0.855 <sup>b</sup>
Alteraciones de la motilidad	18 (47.4%)	5 (16.7%)	0.016 <sup>b</sup>
Síntomas esquizofreniformes	6 (15.8%)	16 (53.3%)	0.002 <sup>b</sup>

**Abreviatura:** ATPD = trastorno psicótico agudo y transitorio

<sup>a</sup> Prueba exacta de Fisher

<sup>b</sup> Prueba de Chi-cuadrado (con corrección de continuidad de Yates)

**Tabla 5.** Diferencias en el perfil psicopatológico basal entre los grupos de estabilidad diagnóstica y cambio diagnóstico: resultados del cribado univariante. Fuente: López-Díaz et al., 2019b.

Estas variables fueron incluidas en el modelo de regresión multivariante junto con el género, la edad de inicio de la psicosis, el nivel de ajuste premórbido, el tipo de inicio de los síntomas psicóticos (abrupto o agudo), la presencia/ausencia de características esquizofreniformes y la presencia/ausencia de psicopatología polimórfica.

Los resultados del análisis de regresión múltiple mostraron que la estabilidad temporal del ATPD estaba asociada de manera significativamente independiente con la

presencia de alteraciones de la motilidad (OR = 6,86, IC 95% = 1,10–42,62; p = 0,039), con la ausencia de alucinaciones (OR = 5,75; IC 95% = 1,51–21,96; p = 0,010) y con la ausencia de características esquizofreniformes (OR = 7,13; IC 95% = 1,38–36,95; p = 0,019) al inicio del trastorno psicótico. Ninguna de las otras variables incluidas en el modelo resultaron ser predictores independientes significativos de estabilidad diagnóstica (ver Tabla 6).

No se encontraron problemas de colinealidad entre las variables al examinar la matriz de correlación del modelo y la tabla de clasificación indicó que el porcentaje total de predicciones correctas era del 83,82%. El modelo resultó ser estadísticamente significativo ( $\chi^2 = 33.47$  [9], p < 0.001) mientras que la prueba de Hosmer y Lemeshow ( $\chi^2 = 12.02$  [8], p = 0.150) indicó un buen ajuste a los datos. La R<sup>2</sup> de Nagelkerke fue de 0.52, lo que significó que el modelo explicaba el 52% de la varianza y su AUC fue de 0.874 (IC 95% = 0.771-0.942), lo que evidenció una excelente propiedad discriminativa. Después de efectuar técnicas de bootstrapping para evitar problemas de sobresaturación (overfitting), el AUC corregido del modelo pasó a ser de 0.812 (IC 95% 0.707-0.915), lo que indicó por tanto una buena validez interna del mismo (ver Tabla 6).

	Coficiente	ES	Wald	p-valor	OR	IC 95%
Edad de inicio de la psicosis	-0.012	0.038	0.097	0.755	0.99	0.92–1.06
Género femenino	-0.451	0.874	0.267	0.606	0.64	0.11–3.53
Buen ajuste premórbido	1.323	0.930	2.026	0.155	3.76	0.61–23.23
Inicio abrupto de los síntomas psicóticos	0.688	0.784	0.769	0.380	1.99	0.43–9.25
Ausencia de alucinaciones	1.750	0.683	6.560	0.010	5.75	1.51–21.96
Sintomatología rápidamente cambiante	-0.325	1.049	0.096	0.757	0.72	0.09–5.65
Confusión emocional	0.824	1.039	0.629	0.428	2.28	0.30–17.46
Alteraciones de la motilidad	1.925	0.932	4.264	0.039	6.86	1.10–42.62
Ausencia de síntomas de esquizofrenia	1.965	0.839	5.478	0.019	7.13	1.38–36.95
Constante	-3.283					
<i>Resumen general del modelo</i>						
$\chi^2$ [df] (p-value)				33.47 [9] (p < 0.001)		
Prueba de Hosmer y Lemeshow, $\chi^2$ [df] (p-value)				12.02 [8] (p = 0.150)		
Nagelkerke R <sup>2</sup>				0.52		
Porcentaje total de predicciones correctas (%)				83.82%		
AUC (95% CI)				0.874 (95% CI = 0.771–0.942)		
Bootstrap AUC (95% CI) <sup>a</sup>				0.852 (95% CI = 0.746–0.943)		

<sup>a</sup> Bootstrap (1.000 remuestreos). Programa desarrollado por Skalská and Freylich (2006)

**Abreviaturas:** ATPD = trastorno psicótico agudo y transitorio; AUC = área bajo la curva; df = grados de libertad; OR = odds ratio; ES = error estándar; 95% IC = intervalo de confianza al 95%

**Tabla 6.** Predictores de estabilidad diagnóstica en el ATPD: resultados del análisis de regresión logística multivariante (n = 68). Fuente: López-Díaz et al., 2019b.



## ***5. Discusión***

---



## 5. Discusión

Los dos estudios realizados en el marco de esta tesis doctoral tuvieron como objetivos la evaluación de la estabilidad diagnóstica en el ATPD, la replicación de hallazgos previos relativos a sus predictores de estabilidad temporal, y la identificación de nuevas variables pronósticas en este trastorno psicótico.

En el primero de los estudios, los resultados demostraron que poco más de la mitad (56%) de los pacientes con FEP que inicialmente eran diagnosticados de ATPD mantenían este diagnóstico a los dos años de seguimiento, siendo la presencia de sintomatología polimórfica rápidamente cambiante y la ausencia de características esquizofreniformes los dos únicos factores predictivos independientes de estabilidad diagnóstica en nuestra muestra (López-Díaz et al., 2019a).

En el segundo estudio, se analizó el papel predictor de todas las manifestaciones psicopatológicas que son características de estos trastornos psicóticos y los resultados revelaron que la presencia de alteraciones de la motilidad junto con la ausencia de alucinaciones y de síntomas esquizofreniformes al inicio de la psicosis eran variables asociadas de manera significativamente independiente con la estabilidad diagnóstica del ATPD (López-Díaz et al., 2019b). Hasta donde sabemos, ambos estudios han sido, respectivamente, los primeros en evaluar la validez externa de la evidencia existente sobre predictores de estabilidad temporal en el ATPD y en demostrar el papel pronóstico que tienen las alteraciones de la motilidad en la estabilidad diagnóstica de dichos trastornos psicóticos.

### ***5.1 Estabilidad diagnóstica del ATPD: comparación con estudios anteriores***

La estabilidad diagnóstica del ATPD en nuestra muestra (55.9%) estuvo dentro del rango estimado (52-60%) en un metanálisis previo (Fusar-Poli et al., 2016b) y confirmó una vez más, la moderada estabilidad temporal que tiene actualmente esta categoría diagnóstica en la CIE-10. Los patrones de cambio diagnóstico observados en nuestra cohorte también fueron similares al de otros estudios previos en los que las transiciones diagnósticas más frecuentes fueron hacia otros trastornos del espectro de la esquizofrenia (fundamentalmente esquizofrenia) y, en menor grado, hacia trastornos afectivos (por lo general, trastorno bipolar) (Adamsoo et al., 2011; Castagnini et al., 2013b, 2008; Chang et al., 2009b; Heslin et al., 2015; Jørgensen et al., 1997; Möller et al., 2011; Queirazza et al., 2014; Rusaka and

Rancāns, 2014b, 2014a; Singh et al., 2004). Nuestros resultados constataron de nuevo cómo casi la mitad de los primeros episodios de ATPD representaban en sí el estadio temprano de un trastorno psicótico crónico o de un trastorno bipolar. Por tanto, a la luz de estos hallazgos, se ve reforzada la necesidad de identificar en esta población predictores de estabilidad/inestabilidad diagnóstica a fin de poder diseñar estrategias de intervención más individualizadas (Aadamsoo et al., 2011; Björkenstam et al., 2013; Suda et al., 2005).

## ***5.2 Predictores de estabilidad temporal del ATPD: validación de hallazgos previos***

Nuestros resultados relativos a la validación externa de los factores predictivos de estabilidad diagnóstica en el ATPD fueron congruentes con lo recogido en la literatura, en la medida en que los ATPDs con características polimórficas tienen, por lo general, una mayor solidez diagnóstica que aquellos que presentan síntomas esquizofreniformes (Aadamsoo et al., 2011; Abe et al., 2006; Castagnini and Foldager, 2014; Marneros and Pillmann, 2004; Rusaka and Rancāns, 2014b; Sajith et al., 2002; Salvatore et al., 2011). Nuestros resultados respecto al papel que tienen en la estabilidad temporal de los ATPDs el género femenino y la aparición tardía de la psicosis también fueron congruentes con los hallazgos de otros autores (Fusar-Poli et al., 2016b). Aunque ambas variables han sido tradicionalmente consideradas como predictoras de estabilidad diagnóstica en este trastorno (Aadamsoo et al., 2011; Castagnini et al., 2013b; Castagnini and Foldager, 2014; Poon and Leung, 2017; Queirazza et al., 2014; Singh et al., 2004; Wang et al., 2018), un reciente meta-análisis ha demostrado que ni el género ni la edad de inicio de la psicosis son factores independientes de estabilidad/inestabilidad temporal en el ATPD (Fusar-Poli et al., 2016b). Lo mismo sucede con el nivel de funcionamiento psicosocial premórbido, otra variable que en este meta-análisis de Fusar-Poli y colaboradores (2016) tampoco demostró poseer un efecto significativo como predictor de estabilidad diagnóstica en el ATPD (Fusar-Poli et al., 2016b). Por último, el inicio abrupto de los síntomas psicóticos no mostró una asociación independiente con la estabilidad diagnóstica del ATPD en nuestra muestra. A pesar de que este hallazgo pueda contradecir a la evidencia previa (Rusaka and Rancāns, 2014b; Sajith et al., 2002), otros autores tampoco han encontrado una relación significativa entre esta variable y la estabilidad temporal del ATPD (Rusaka and Rancāns, 2014a; Singh et al., 2004).

Es importante destacar que en nuestro estudio se agruparon en una misma categoría los dos subtipos polimórficos del ATPD (F23.0 y F23.1) a pesar de que este último (F23.1) incluía síntomas de esquizofrenia. Esta clasificación (polimórfico versus no polimórfico) se hizo porque los subtipos F23.0 y F23.1 constituyen el grupo central de condiciones psicóticas

recogidas en la categoría ATPD, sus descripciones se superponen considerablemente con el concepto clásico de psicosis cicloide, y ambos han demostrado un pronóstico más favorable que los subtipos no polimórficos (F23.2–F23.9; Marneros and Pillmann, 2004; Perris, 1988; Pillmann et al., 2001; Rusaka and Rancāns, 2014b; Salvatore et al., 2011). En base a estos argumentos y a la luz de los resultados obtenidos en sus estudios sobre ATPD, Marneros y Pillmann (2004) afirmaron que diferenciar la sintomatología polimórfica del ATPD en subtipos con y sin síntomas de esquizofrenia podría estar poco justificado en la medida en que dicha subdivisión no añadiría ningún valor adicional en términos de estabilidad diagnóstica, curso y pronóstico (Marneros and Pillmann, 2004). Nuestros hallazgos podrían entrar en conflicto con estas conclusiones de Marneros y Pillmann (2004) ya que, no sólo la presencia de características polimórficas, sino también la ausencia de síntomas de esquizofrenia predijeron la estabilidad temporal del ATPD en nuestros pacientes. En este sentido, los resultados del presente estudio irían en consonancia con la próxima CIE-11, donde la nueva categoría ATPD pasará a quedar restringida sólo al subtipo APPD (Biedermann and Fleischhacker, 2016; Gaebel and Reed, 2012; Reed et al., 2019).

### ***5.3 El rol predictor de las alteraciones motoras, las alucinaciones y los síntomas de esquizofrenia en la estabilidad diagnóstica del ATPD***

Nuestros resultados ponen de manifiesto que la existencia de alteraciones de la motilidad (un aumento o descenso marcado de la actividad psicomotriz) al inicio del ATPD juegan un importante papel predictor en la posterior estabilidad diagnóstica de este trastorno psicótico. La excitabilidad y la inhibición psicomotriz son síntomas motores que están significativamente correlacionados entre sí y ambos constituyen el eje central de la catatonía (Peralta et al., 2001; Peralta and Cuesta, 2017; Wilson et al., 2015). Aunque en la CIE-10, la catatonía sólo está reconocida en dos condiciones clínicas: ‘Trastorno catatónico orgánico’ (F06.1) y ‘Esquizofrenia catatónica’ (F20.2; WHO, 1992), actualmente es bien sabido que el síndrome catatónico es una manifestación sintomática que puede observarse una variedad de trastornos psiquiátricos (Hirjak et al., 2018; Peralta and Cuesta, 2017; Walther and Strik, 2016). En este sentido, en la próxima CIE-11 se incluirá un calificador de síntomas psicomotores (entre ellos la catatonía) para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios (Gaebel and Reed, 2012; Keeley and Gaebel, 2018). Además, se está discutiendo si incluir también este calificador en los trastornos afectivos y existe un debate en curso en torno a si la catatonía debería considerarse una categoría independiente en la próxima CIE-11 (Gaebel and Reed, 2012; Keeley and Gaebel, 2018). Centrándonos en el campo de las psicosis breves, la catatonía (y en concreto la rápida alternancia de excitabilidad e inhibición psicomotriz) es una manifestación común en el ATPD y constituye una de las características principales de los subtipos polimórficos (F23.0–F23.1; Bauer et

al., 2012; Marneros and Pillmann, 2004). Es por ello que varios autores han sugerido que el término catatonía sea incorporado a los criterios diagnósticos del ATPD, tal y como se viene incluyendo en las descripciones para el BPD desde el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994; Bauer et al., 2012). Nuestros hallazgos, en este sentido, darían más apoyo empírico a esta sugerencia de Bauer y colaboradores (2012) e irían a favor de la nueva revisión de la categoría ATPD propuesta para la próxima CIE-11 en la que, además de restringirse el concepto al subtipo APPD, quedaría ya reflejado explícitamente en su descripción que el trastorno puede presentar alteraciones psicomotoras similares a la catatonía (WHO, 2018). Así, esta renovada descripción del ATPD en la CIE-11 tendrá una imagen clínica muy próxima a de las psicosis cicloides (Perris, 1988). No obstante, cabe destacar que, a pesar de la aparente concordancia entre la psicosis cicloide y el APPD (Modestin et al., 2002; Pillmann et al., 2001), ambos conceptos clínicos no deberían considerarse como entidades análogas debido a que en el APPD, los criterios de exclusión obligan a descartar trastornos mayores del humor y psicosis superiores a tres meses de duración (Peralta et al., 2007; WHO, 1992).

La presencia de alucinaciones en el primer episodio de ATPD fue un predictor significativo e independiente de transición diagnóstica a otras categorías de la CIE-10 en nuestra muestra. Estos hallazgos fueron similares a los encontrados por Rusaka y Rancans (2014) en su estudio de seguimiento a 6 años a una cohorte de pacientes con ATPD (Rusaka and Rancans, 2014b). En dicho estudio, la prevalencia de alucinaciones en el grupo de pacientes que al final del seguimiento mantuvo su diagnóstico original de ATPD fue estadísticamente menor que en el grupo que luego transitó a otros trastornos crónicos (Rusaka and Rancans, 2014b). Del mismo modo, nuestros resultados también estuvieron en concordancia con los obtenidos por Marneros y colaboradores (2003), quienes observaron una frecuencia significativamente menor de alucinaciones en pacientes con ATPD que en aquellos con un episodio agudo de esquizofrenia (Marneros et al., 2003a). Sin embargo, es importante destacar que otros estudios no han encontrado diferencias significativas a este respecto (Rusaka and Rancans, 2014a; Suda et al., 2005). Fuera del contexto específico de los ATPDs pero dentro del marco de los pacientes con FEP, se ha observado también como la presencia de alucinaciones al comienzo de la psicosis constituye un factor de riesgo para la progresión diagnóstica a trastornos crónicos (Salvatore et al., 2011). Por último, y en relación con lo anteriormente expuesto, varios autores han constatado el valor pronóstico que tiene la severidad de la actividad alucinatoria en el FEP (Arranz et al., 2009; ten Velden Hegelstad et al., 2013). Estos hallazgos, que podrían entrar en conflicto con los del presente estudio en la medida en que nosotros evaluamos las alucinaciones de un modo dicotómico pero no cuantitativo, sugieren que una mayor conducta alucinatoria al inicio de la psicosis

incrementaría estadísticamente la probabilidad de desarrollar condiciones psicóticas persistentes en pacientes con FEP (Arranz et al., 2009; ten Velden Hegelstad et al., 2013).

Los pacientes que al inicio del estudio presentaron al menos uno de los síntomas de esquizofrenia enumerados en los criterios G1.1 y G1.2 de la CIE-10 (WHO, 1993) mostraron en nuestro modelo predictivo un riesgo estadísticamente mayor de cambio diagnóstico durante el periodo seguimiento que aquellos que no tuvieron dichos síntomas esquizofreniformes. Estos resultados fueron congruentes con los de otros estudios previos en los que se ha documentado una mayor inestabilidad diagnóstica en los ATPDs con síntomas de esquizofrenia (Aadamsoo et al., 2011; Castagnini and Foldager, 2014; Chang et al., 2009b; Rusaka and Rancāns, 2014b, 2014a; Sajith et al., 2002; Salvatore et al., 2011). Por tanto, nuestros hallazgos aportarían más evidencia a la propuesta de la CIE-11 de reagrupar los subtipos de ATPD con síntomas de esquizofrenia en la nueva categoría ‘Trastornos psicóticos primarios no especificados’ de la renovada sección F2 ‘Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios’ (Biedermann and Fleischhacker, 2016; Gaebel and Reed, 2012; Reed et al., 2019). Sin embargo, y como ya se ha comentado anteriormente, es importante destacar de nuevo las aportaciones de Marneros y Pillmann (2004) a este respecto (Marneros and Pillmann, 2004). Según estos autores, la diferenciación de la psicopatología polimórfica del ATPD en subtipos con y sin síntomas de esquizofrenia no estaría justificada ya que en sus estudios (considerados de referencia en este campo) no encontraron ninguna variabilidad en términos pronósticos y de estabilidad diagnóstica entre ambos subgrupos (Marneros and Pillmann, 2004).

#### ***5.4 El papel de la sintomatología rápidamente cambiante y la confusión emocional***

Nuestros hallazgos en cuanto al papel predictivo de la sintomatología rápidamente cambiante y la confusión emocional merecen una discusión aparte. Aunque ambos factores mostraron asociaciones significativas con la estabilidad diagnóstica del ATPD en las comparaciones bivariadas, éstas dejaron de serlo en el análisis multivariante una vez controlados los efectos de otras covariables. Tales resultados podrían ser debidos al pequeño tamaño muestral de nuestro estudio aunque también al hecho de que estas manifestaciones clínicas no son exclusivas de los subtipos polimórficos del ATPD, pudiendo asimismo estar presentes en una variedad de condiciones psiquiátricas como las psicosis afectivas, los episodios disociativos o las crisis psicóticas del trastorno límite de la personalidad (Marneros and Akiskal, 2007; Marneros and Goodwin, 2005; Musliner and Østergaard, 2018; Paris, 2005; Sar and Ross, 2006). A este respecto, cabe recordar que en nuestro

estudio, el grupo de cambio diagnóstico incluyó a pacientes con trastorno bipolar, trastorno límite personalidad, trastorno disociativo y trastorno de estrés posttraumático.

### **5.5 Limitaciones**

En la interpretación de nuestros resultados hay que considerar diversas limitaciones. Primero, las derivadas de nuestro pequeño tamaño muestral y su consiguiente falta de poder estadístico. No obstante, en este sentido hay que descartar que esta es una limitación habitual en los estudios prospectivos sobre ATPD (Pillmann et al., 2012). Segundo, las limitaciones relativas a la duración relativamente corta de nuestro periodo de seguimiento en comparación con otros estudios longitudinales (Fusar-Poli et al., 2016b). Sin embargo, y como ya se mencionó anteriormente, la mayoría de las transiciones diagnósticas en el ATPD tienden a suceder en los dos años posteriores al primer episodio psicótico (Castagnini and Fusar-Poli, 2017; Fusar-Poli et al., 2016b, 2016a; Rutigliano et al., 2018). Tercero, debe considerarse la posibilidad de sesgo en la reevaluación de los diagnósticos, ya que los psiquiatras que realizaron las evaluaciones clínicas al final del seguimiento fueron los mismos que lo hicieron al comienzo del estudio y, por tanto, podrían haber estado en cierta medida sesgados por sus propios diagnósticos iniciales. Cuarto, la ausencia de datos relativos a la duración de la psicosis no tratada (DUP) en tanto que una DUP corta (<1 mes) podría predecir un diagnóstico estable de ATPD y, por consiguiente, un pronóstico más favorable (Castagnini et al., 2016). Quinto, los datos sobre el tipo de tratamiento farmacológico así como de sus estrategias de mantenimiento no siempre estuvieron disponibles y, por lo tanto, no se pudieron analizar en nuestros estudios. En este sentido, existe cierta evidencia en torno a que una prescripción de dosis altas de antipsicóticos durante el primer episodio de ATPD podría ser un indicador temprano de progresión diagnóstica a trastornos psicóticos crónicos (Wang et al., 2018). En lo relativo a las estrategias de mantenimiento del tratamiento antipsicótico y su rol pronóstico en el ATPD, actualmente no se disponen de evidencias que sugieran tal relación, como tampoco hay un consenso claro sobre cuánto tiempo debe mantenerse la medicación antipsicótica en los pacientes con ATPD (Farooq et al., 2015; Rutigliano et al., 2018). Sexto, la ausencia de escalas para la valoración psicométrica de los síntomas fue también otra limitación. A este respecto, algunos estudios han informado que los pacientes con primer episodio de ATPD tienden a presentar niveles más altos de ansiedad y excitabilidad así como una menor sintomatología negativa que los pacientes con primer episodio de esquizofrenia (Esan and Fawole, 2014; Jäger et al., 2003). Sin embargo, debe tenerse también en cuenta que otros autores no han encontrado diferencias significativas en cuanto a la severidad de los síntomas psicóticos entre pacientes FEP con diagnóstico de ATPD y esquizofrenia (Aadamsoo et al., 2011; Suda et al., 2005). Por último, dado que el objetivo de nuestra investigación fue la



detección de predictores basales de estabilidad diagnóstica en el ATPD, no se analizó el papel pronóstico que podrían tener las recurrencias psicóticas durante el seguimiento. En este sentido, la literatura ha arrojado resultados mixtos. Si bien varios estudios han demostrado que el ATPD tiene un curso episódico-remitente (Fusar-Poli et al., 2016a; Jäger et al., 2003; Möller et al., 2010; Pillmann and Marneros, 2005), otros han constatado que las recurrencias psicóticas aumentarían significativamente el riesgo de una progresión diagnóstica a trastornos psicóticos crónicos (Castagnini et al., 2013b; Poon and Leung, 2017).

### ***5.6 Implicaciones y direcciones futuras***

A pesar de las limitaciones anteriormente comentadas, los resultados de nuestros estudios tienen importantes implicaciones clínicas y nosológicas. En primer lugar, proporcionarían apoyo empírico a la propuesta de la CIE-11 de restringir la nueva categoría ATPD al subtipo APPD, es decir, sólo a aquellos casos con presentación polimórfica aguda sin síntomas de esquizofrenia (Biedermann and Fleischhacker, 2016; Gaebel and Reed, 2012; Reed et al., 2019). En segundo lugar, nuestros modelos predictivos orientarían al clínico en el manejo terapéutico de los ATPDs en la medida en que permitirían una identificación precoz de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar trastornos mentales graves. En este sentido, los resultados también serían extrapolables a la población con BPD de acuerdo a los criterios DSM (American Psychiatric Association, 2013) y con síntomas psicóticos intermitentes breves (BLIPS, por sus siglas en inglés), dentro del modelo de atención a personas con estados mentales de alto riesgo (Nelson et al., 2011). Sin embargo, es importante destacar que estos conceptos clínicos (ATPD, BPD y BLIPS), pese a que guardan entre sí estrechas similitudes (Fusar-Poli et al., 2017; Pillmann et al., 2002), también presentan diferencias operativas en cuanto a criterios de inicio, duración y tipo de sintomatología (American Psychiatric Association, 2013; Nelson et al., 2011; WHO, 1992). En tercer lugar, nuestros resultados en cuanto al rol que juegan las alteraciones de la motilidad en la estabilidad diagnóstica del ATPD contribuirían al debate sobre el papel que desempeñan los síntomas motores en los trastornos neuropsiquiátricos (Peralta and Cuesta, 2017). Por último, y no menos importante, los hallazgos relativos al papel predictivo que ejercen cada uno de los síntomas que definen actualmente el síndrome polimórfico del ATPD contribuirían a la discusión en curso sobre la validez de dicho constructo clínico como característica central de la categoría diagnóstica en la próxima CIE-11 (Castagnini et al., 2018). A este respecto, los estudios de implementación ecológica de la WHO han mostrado que los criterios de la CIE-11 propuestos para la nueva categoría ATPD tienen una confiabilidad diagnóstica menor que los de la actual CIE-10 ( $\kappa = 0.45$  vs.  $0.65$ ) (Reed et al., 2018; Sartorius et al., 1995). Estas diferencias son, en buena medida, debidas a la dificultad para identificar en la práctica clínica habitual la compleja psicopatología

polimórfica y hacen necesaria una revisión de sus criterios diagnósticos antes de la publicación definitiva y puesta en marcha de la CIE-11 (Castagnini and Berrios, 2019; Reed et al., 2018). Es por ello, por lo sugerimos que una clasificación del ATPD basada en síntomas que incluya la presencia de alteraciones de la motilidad y excluya las alucinaciones y los síntomas de esquizofrenia, ofrecería una mayor fiabilidad diagnóstica (así como una evaluación más fácil y objetiva) que la identificación en sí de una florida psicopatología polimórfica rápidamente cambiante.

Direcciones futuras de investigación en este área deberían ir encaminadas a determinar si el tipo, intensidad y duración de estos síntomas del ATPD aportarían una mayor precisión en la predicción de su estabilidad diagnóstica. Del mismo modo, también sería interesante estudiar el papel predictivo de otros síntomas clave en la psicosis, como son los síntomas negativos o las alteraciones cognitivas (entre ellas el insight) así como el impacto que tendrían en el curso de estos trastornos la aparición de recurrencias psicóticas. Por último, investigaciones futuras deberían examinar la validez de nuestros hallazgos en pacientes con FEP que cumplan, de acuerdo al DSM, criterios de BPD y también, en el marco de la intervención temprana, en personas con estados mentales de alto riesgo que presenten BLIPS.

## ***6. Conclusiones***

---



## 6. Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos, las principales conclusiones de esta tesis doctoral son las siguientes:

1. El conjunto de condiciones psicóticas agrupadas en la actual CIE-10 bajo la categoría ATPD tiene una estabilidad diagnóstica moderada y por tanto, una validez pronóstica limitada.
2. En casi la mitad de los pacientes, el primer episodio de ATPD constituye la manifestación psicótica inicial de un posterior trastorno mental grave (en la mayoría de los casos, esquizofrenia).
3. Las características polimórficas y la ausencia de síntomas de esquizofrenia al inicio del ATPD son factores predictores significativos e independientes de estabilidad diagnóstica a los 2 años de seguimiento.
4. La presencia de alteraciones de la motilidad al inicio del ATPD parece ser un síntoma determinante para la estabilidad diagnóstica de este trastorno, mientras que, por el contrario, la actividad alucinatoria y la sintomatología esquizofreniforme representarían factores de riesgo para el desarrollo posterior de trastornos mentales crónicos.
5. Nuestros resultados contribuyen, dando más evidencia empírica, a la propuesta de la CIE-11 de limitar la categoría diagnóstica sólo al APPD a la par que sugieren una revisión de los criterios diagnósticos que definen al ATPD.



## ***7. Referencias***

---





## 7. Referencias

Aadamsoo, K., Saluveer, E., Küünarpuu, H., Vasar, V., Maron, E., 2011. Diagnostic stability over 2 years in patients with acute and transient psychotic disorders. *Nord. J. Psychiatry* 65, 381–388.

Abe, T., Otsuka, K., Kato, S., 2006. Long-term clinical course of patients with acute polymorphic psychotic disorder without symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 60, 452–457.

American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. (DSM-V). American Psychiatric Press, Washington, DC.

American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington, DC.

Arranz, B., San, L., Ramírez, N., Dueñas, R.M., Perez, V., Salavert, J., Corripio, I., Alvarez, E., 2009. Clinical and serotonergic predictors of non-affective acute remitting psychosis in patients with a first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 119, 71–77.

Bauer, J., Pedersen, M.Ø., Jørgensen, M.B., 2012. Should the term catatonia be explicitly included in the ICD-10 description of acute transient psychotic disorder F23.0? *Nord. J. Psychiatry* 66, 68–69.

Biedermann, F., Fleischhacker, W.W., 2016. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectr.* 21, 349–354.

Björkenstam, E., Björkenstam, C., Hjern, A., Reutfors, J., Bodén, R., 2013. A five year diagnostic follow-up of 1840 patients after a first episode non-schizophrenia and non-affective psychosis. *Schizophr. Res.* 150, 205–210.

Bobes, J., 1998. A Spanish validation study of the mini international neuropsychiatric interview. *Eur. Psychiatry* 13, 198–199.

Bromet, E.J., Kotov, R., Fochtmann, L.J., Carlson, G.A., Tanenberg-Karant, M., Ruggero, C., Chang, S.W., 2011. Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *Am. J. Psychiatry* 168, 1186–1194.

Castagnini, A., Berrios, G.E., 2019. Approach to refine ICD-11 acute and transient psychotic disorder (polymorphic psychotic disorder). *Schizophr. Res.* 10–11.

Castagnini, A., Foldager, L., Berrios, G.E., 2018. Acute Polymorphic Psychotic Disorder: Concepts, Empirical Findings, and Challenges for ICD-11. *J. Nerv. Ment. Dis.* 206, 887–895.

Castagnini, A.C., Berrios, G.E., 2009. Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): A review from a European perspective. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 433–443.

Castagnini, A.C., Bertelsen, A., 2011. Mortality and causes of death of acute and transient psychotic disorders. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 46, 1013–1017.

Castagnini, A.C., Bertelsen, A., Berrios, G.E., 2008. Incidence and diagnostic stability of ICD-10 acute and transient psychotic disorders. *Compr. Psychiatry* 49, 255–261.

Castagnini, A.C., Foldager, L., 2014. Epidemiology, course and outcome of acute polymorphic psychotic disorder: Implications for ICD-11. *Psychopathology* 47, 202–206.

Castagnini, A.C., Foldager, L., Bertelsen, A., 2013a. Excess mortality of acute and transient psychotic disorders: Comparison with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 128, 370–375.

Castagnini, A.C., Foldager, L., Bertelsen, A., 2013b. Long-term stability of acute and transient psychotic disorders. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 47, 59–64.

Castagnini, A.C., Fusar-Poli, P., 2017. Diagnostic validity of ICD-10 acute and transient psychotic disorders and DSM-5 brief psychotic disorder. *Eur. Psychiatry* 45, 104–113.

Castagnini, A.C., Galeazzi, G.M., 2016. Acute and transient psychoses: clinical and nosological issues. *BJPsych Adv.* 22, 292–300.

Castagnini, A.C., Munk-Jørgensen, P., Bertelsen, A., 2016. Short-term course and outcome of acute and transient psychotic disorders: Differences from other types of psychosis with acute onset. *Int. J. Soc. Psychiatry* 62, 51–56.

Chang, W., Chan, S.S.M., Chung, D.W.S., 2009a. Diagnostic stability of functional psychosis: a systematic review. *Hong Kong J. Psychiatry* 19, 30–41.

Chang, W.C., Pang, S.L.K., Chung, D.W.S., Chan, S.S.M., 2009b. Five-year stability of ICD-10 diagnoses among Chinese patients presented with first-episode psychosis in Hong Kong. *Schizophr. Res.* 115, 351–357.

Cooper, JE, Jablensky, A, Sartorius, N., 1990. WHO Collaborative studies on acute psychoses using the SCAAPS schedule, in: Stefanis, CN., Rabavilas, AD, Soldatos, C. (Ed.), *Psychiatry: A World Perspective*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 185–192.

Esan, O., Fawole, O.I., 2014. Acute and transient psychotic disorder in a developing country. *Int. J. Soc. Psychiatry* 60, 442.

Farooq, S., Agid, O., Foussias, G., Remington, G., 2013. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification.

Farooq, S., Rehman, M., Naeem, F., 2015. Pharmacological interventions for acute and transient psychotic disorder (ATPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015.

Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Bonoldi, I., Hui, L.M.C., Rutigliano, G., Stahl, D.R., Borgwardt, S., Politi, P., Mishara, A.L., Lawrie, S.M., Carpenter, W.T.J., McGuire, P.K., 2016a. Prognosis of brief psychotic episodes. *JAMA Psychiatry* 73, 211–220.

Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Micheli, A. De, Rutigliano, G., Bonoldi, I., Tognin, S., Ramella-cravaro, V., Castagnini, A., McGuire, P., 2017. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr. Bull.* 43, 48–56.

Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Heslin, M., Stahl, D., Brittenden, Z., Caverzasi, E., McGuire, P., Carpenter, W.T., 2016b. Diagnostic stability of ICD/DSM first episode psychosis diagnoses: meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 42, 1395–1406.

Gaebel, W., Reed, G.M., 2012. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr. Bull.* 38, 895–898.

Haahr, U., Friis, S., Larsen, T.K., Melle, I., Johannessen, J.O., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Rund, B.R., Vaglum, P., McGlashan, T., 2008. First-episode psychosis: Diagnostic stability over one and two years. *Psychopathology* 41, 322–329.

Hancock, G.R., Mueller, R.O., 2010. *The reviewer's guide to quantitative methods in the social sciences*, Routledge, New York. Routledge, New York.

Heslin, M., Lomas, B., Lappin, J.M., Donoghue, K., Reininghaus, U., Onyejiaka, A., Croudace, T., Jones, P.B., Murray, R.M., Fearon, P., Dazzan, P., Morgan, C., Doody, G.A., 2015. Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis. *Psychol. Med.* 45, 2757–2769.

Hirjak, D., Kubera, K.M., Thomann, P.A., Wolf, R.C., 2018. Motor dysfunction as an intermediate phenotype across schizophrenia and other psychotic disorders: Progress and perspectives. *Schizophr. Res.* 200, 26–34.

Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J.E., Day, R., Bertelsen, A., 1992. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol. Med. Monogr. Suppl.* 20, 1–97.

Jäger, M., Hintermayr, M., Bottlender, R., Strauss, A., Möller, H.J., 2003. Course and outcome of first-admitted patients with acute and transient psychotic disorders (ICD-10:F23): Focus on relapses and social adjustment. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 253, 209–215.

Jørgensen, P., Bennedsen, B., Christensen, J., Hyllested, A., 1997. Acute and transient psychotic disorder: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr. Scand.* 96, 150–154.

Keeley, J.W., Gaebel, W., 2018. Symptom rating scales for schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 27, 219–224.

Lemeshow, S., Hosmer, D.W., 1982. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am. J. Epidemiol.* 115, 92–106.

Leonhard, K., 1957. *Aufteilung der endogenen Psychosen: 1.* Akademie-Verlag, Berlin.

López-Díaz, Á., Fernández-González, J.L., Lara, I., Ruiz-Veguilla, M., 2019a. Predictors of diagnostic stability in acute and transient psychotic disorders: validation of previous findings and implications for ICD-11. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1–9.

López-Díaz, Á., Fernández-González, J.L., Lara, I., Crespo-Facorro, B., Ruiz-Veguilla, M., 2019b. The prognostic role of catatonia, hallucinations, and symptoms of schizophrenia in acute and transient psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 140, 574–585.

López-Díaz, Á., Lorenzo-Herrero, P., Lara, I., Fernández-González, J.L., Ruiz-Veguilla, M., 2018. Acute stress and substance use as predictors of suicidal behaviour in acute and transient psychotic disorders. *Psychiatry Res.* 269, 414–418.

Magnan, V., Legrain, M., 1895. *Les dégénérés; état mental et syndromes épisodiques.* Rueff et Cie, Paris.

Marneros, A., Akiskal, H.S., 2007. *The overlap of affective and schizophrenic spectra.* Cambridge University Press.

Marneros, A., Goodwin, F.K., 2005. *Bipolar disorders: mixed states, rapid cycling, and atypical forms.* Cambridge University Press.

Marneros, A., Pillmann, F., 2004. Acute and transient psychoses. Cambridge University Press, Cambridge.

Marneros, A., Pillmann, F., Haring, A., Balzuweit, S., Bloink, R., 2003a. What is schizophrenic in acute and transient psychotic disorder? *Schizophr. Bull.* 29, 311–323.

Marneros, A., Pillmann, F., Haring, A., Balzuweit, S., Blöink, R., 2003b. Features of acute and transient psychotic disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 253, 167–174.

Midi, H., Sarkar, S.K., Rana, S., 2010. Collinearity diagnostics of binary logistic regression model. *J. Interdiscip. Math.* 13, 253–267.

Mitsuda, H., 1965. The concept of atypical psychoses from the aspect of clinical genetics. *Acta Psychiatr. Scand.* 41, 372–7.

Modestin, J., Rausch, A., Sonderegger, P., Bachmann, K., Erni, T., 2002. Clinical study on cycloid psychosis. *Eur. J. Psychiatry* 16, 95–101.

Möller, H.-J., Jäger, M., Riedel, M., Obermeier, M., Strauss, A., Bottlender, R., 2010. The Munich 15-year follow-up study (MUFUSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: comparison of psychopathological and psychosocial course and outcome and prediction of chronicity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 260, 367–384.

Möller, H.J., Jäger, M., Riedel, M., Obermeier, M., Strauss, A., Bottlender, R., 2011. The Munich 15-year follow-up study (MUFUSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: Assessing courses, types and time stability of diagnostic classification. *Eur. Psychiatry* 26, 231–243.

Musliner, K.L., Østergaard, S.D., 2018. Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 137, 422–432.

Nagelkerke, N.J., 1991. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 78, 691–692.

Nelson, B., Yuen, K., Yung, A.R., 2011. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: Are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr. Res.* 125, 62–68.

Paris, J., 2005. Borderline personality disorder. *Can. Med. Assoc. J.* 172, 1579–83.

Peralta, V., Cuesta, M.J., 2017. Motor Abnormalities: From Neurodevelopmental to Neurodegenerative Through “Functional” (Neuro)Psychiatric Disorders. *Schizophr. Bull.* 43, 956–971.

Peralta, V., Cuesta, M.J., 2003. The nosology of psychotic disorders: a comparison among competing classification systems. *Schizophr. Bull.* 29, 413–25.

Peralta, V., Cuesta, M.J., Serrano, J.F., Martinez-Larrea, J.A., 2001. Classification issues in catatonia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 251, I14–I16.

Peralta, V., Cuesta, M.J., Zandio, M., 2007. Cycloid psychosis: An examination of the validity of the concept. *Curr. Psychiatry Rep.* 9, 184–192.

Perris, C., 1988. The concept of cycloid psychotic disorder. *Psychiatr. Dev.* 6, 37–56.

Pillmann, F., Balzuweit, S., Haring, A., Blöink, R., Marneros, A., 2003. Suicidal behavior in acute and transient psychotic disorders. *Psychiatry Res.* 117, 199–209.

Pillmann, F., Haring, A., Balzuweit, S., Blöink, R., Marneros, A., 2002. The concordance of ICD-10 acute and transient psychosis and DSM-IV brief psychotic disorder. *Psychol. Med.* 32, 525–533.

Pillmann, F., Haring, A., Balzuweit, S., Blöink, R., Marneros, A., 2001. Concordance of acute and transient psychoses and cycloid psychoses. *Psychopathology* 34, 305–311.

Pillmann, F., Marneros, A., 2005. Longitudinal follow-up in acute and transient psychotic disorders and schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 187, 286–288.

Pillmann, F., Wustmann, T., Marneros, A., 2012. Acute and transient psychotic disorders versus persistent delusional disorders: A comparative longitudinal study. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 66, 44–52.

Poon, J.Y.K., Leung, C.M., 2017. Outcome of first-episode acute and transient psychotic disorder in Hong Kong Chinese: a 20-year retrospective follow-up study. *Nord. J. Psychiatry* 71, 139–144.

Queirazza, F., Semple, D.M., Lawrie, S.M., 2014. Transition to schizophrenia in acute and transient psychotic disorders. *Br. J. Psychiatry* 204, 299–305.

Reed, G.M., First, M.B., Kogan, C.S., Hyman, S.E., Gureje, O., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D.J., Maercker, A., Tyrer, P., Claudino, A., Garralda, E., Salvador-Carulla, L., Ray, R., Saunders, J.B., Dua, T., Poznyak, V., Medina-Mora, M.E., Pike, K.M., Ayuso-Mateos, J.L., Kanba, S., Keeley, J.W., Khoury, B., Krasnov, V.N., Kulygina, M., Lovell,

A.M., de Jesus Mari, J., Maruta, T., Matsumoto, C., Rebello, T.J., Roberts, M.C., Robles, R., Sharan, P., Zhao, M., Jablensky, A., Udomratn, P., Rahimi-Movaghar, A., Rydelius, P.A., Bährer-Kohler, S., Watts, A.D., Saxena, S., 2019. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 18, 3–19.

Reed, G.M., Sharan, P., Rebello, T.J., Keeley, J.W., Medina-Mora, M.E., Gureje, O., Ayuso-Mateos, J.L., Kanba, S., Khoury, B., Kogan, C.S., Krasnov, V.N., Maj, M., Mari, J. de J., Stein, D.J., Zhao, M., Akiyama, T., Andrews, H.F., Asevedo, E., Cheour, M., Domínguez-Martínez, T., El-Khoury, J., Fiorillo, A., Grenier, J., Gupta, N., Kola, L., Kulygina, M., Leal-Leturia, I., Luciano, M., Lusu, B., Nicolas, J., Martínez-López, I., Matsumoto, C., Onofa, L.U., Paterniti, S., Purnima, S., Robles, R., Sahu, M.K., Sibeko, G., Zhong, N., First, M.B., Gaebel, W., Lovell, A.M., Maruta, T., Roberts, M.C., Pike, K.M., 2018. The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry* 17, 174–186.

Retterstøl, N., 1978. The Scandinavian Concept of Reactive Psychosis, Schizophreniform Psychosis and Schizophrenia. *Psychopathology* 11, 180–187.

Robins, E., Guze, S.B., 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 126, 983–987.

Rusaka, M., Rancāns, E., 2014a. A prospective follow-up study of first-episode acute transient psychotic disorder in Latvia. *Ann. Gen. Psychiatry* 13, 1–8.

Rusaka, M., Rancāns, E., 2014b. First-episode acute and transient psychotic disorder in Latvia: A 6-year follow-up study. *Nord. J. Psychiatry* 68, 24–29.

Rutigliano, G., Merlino, S., Minichino, A., Patel, R., Davies, C., Oliver, D., De Micheli, A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., 2018. Long term outcomes of acute and transient psychotic disorders: The missed opportunity of preventive interventions. *Eur. Psychiatry* 52, 126–133.

Sajith, S.G., Chandrasekaran, R., Sadanandan Unni, K.E., Sahai, A., 2002. Acute polymorphic psychotic disorder: Diagnostic stability over 3 years. *Acta Psychiatr. Scand.* 105, 104–109.

Salvatore, P., Baldessarini, R.J., Tohen, M., Hari-Mandir K. Khalsa, M., Sanchez-Toledo, J.P., Zarate Jr, C.A., Vieta, E., Maggini, C., 2011. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of ICD-10 diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J. Clin. Psychiatry* 72, 183–193.

Sar, V., Ross, C., 2006. Dissociative Disorders as a Confounding Factor in Psychiatric Research. *Psychiatr. Clin. North Am.* 29, 129–144.

Sarkar, S.K., Midi, H., 2010. Importance of assessing the model adequacy of binary logistic regression. *J. Appl. Sci.* 10, 479–486.

Sartorius, N., Ustün, T.B., Korten, A., Cooper, J.E., van Drimmelen, J., 1995. Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the international field trials of the ICD-10 diagnostic criteria for research for mental and behavioral disorders. *Am. J. Psychiatry* 152, 1427–1437.

Singh, S.P., Burns, T., Amin, S., Jones, P.B., Harrison, G., 2004. Acute and transient psychotic disorders : precursors , epidemiology , course and outcome. *Br. J. Psychiatry* 185, 452–459.

Skalská, H., Freylich, V., 2006. Web-bootstrap estimate of area under ROC curve. *Austrian J. Stat.* 35, 325–330.

Stevens, J., 1987. Brief Psychoses: Do They Contribute to the Good Prognosis and Equal Prevalence of Schizophrenia in Developing Countries? *Br. J. Psychiatry* 151, 393–396.

Steyerberg, E.W., Vergouwe, Y., 2014. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur. Heart J.* 35, 1925–1931.

Suda, K., Hayashi, N., Hiraga, M., 2005. Predicting features of later development of schizophrenia among patients with acute and transient psychotic disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 59, 146–150.

ten Velden Hegelstad, W., Haahr, U., Larsen, T.K., Auestad, B., Barder, H., Evensen, J., Joa, I., Johannessen, J.O., Langeveld, J., Melle, I., Opjordsmoen, S., Rossberg, J.I., Rund, B.R., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., Friis, S., 2013. Early detection, early symptom progression and symptomatic remission after ten years in a first episode of psychosis study. *Schizophr. Res.* 143, 337–343.

van Os, J., Takei, N., Castle, D.J., Wessely, S., Der, G., Murray, R.M., 1995. Premorbid abnormalities in mania, schizomania, acute schizophrenia and chronic schizophrenia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 30, 274–278.

Walther, S., Strik, W., 2016. Catatonia. *CNS Spectr.* 21, 341–348.

Wang, H.Y., Guo, W.J., Li, X.J., Tao, Y.J., Meng, Y.J., Wang, Q., Deng, W., Li, T., 2018. Higher required dosage of antipsychotics to relieve the symptoms of first-onset Acute and Transient Psychotic Disorder (ATPD) predicted the subsequent diagnostic transition to schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophr. Res.* 193, 461–462.



Whitty, P., Clarke, M., McTigue, O., Browne, S., Kamali, M., Larkin, C., O'Callaghan, E., 2005. Diagnostic Stability Four Years After a First Episode of Psychosis. *Psychiatr. Serv.* 56, 1084–1088.

WHO, 2018. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). World Health Organization, Geneva. Disponible en <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

WHO, 1993. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva.

WHO, 1992. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva.

Wilson, J.E., Niu, K., Nicolson, S.E., Levine, S.Z., Heckers, S., 2015. The diagnostic criteria and structure of catatonia. *Schizophr. Res.* 164, 256–262.



## ***8. Artículos***

---



## 8. Artículos

### **8.1 'Predictors of diagnostic stability in acute and transient psychotic disorders: validation of previous findings and implications for ICD-11'**

**Referencia:** López-Díaz, Á., Fernández-González, J.L., Lara, I., Ruiz-Veguilla, M., 2019a. Predictors of diagnostic stability in acute and transient psychotic disorders: validation of previous findings and implications for ICD-11. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1–9. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01014-z>

**Factor de impacto de la revista:** 3.192 (JCR 2018)

#### **Resumen:**

Acute and transient psychotic disorders (ATPD) have moderate prospective diagnostic stability. Female gender, older age at onset, good premorbid adjustment, abrupt onset, shifting polymorphic symptomatology and absence of schizophrenic features have been found to be predictive factors of diagnostic stability in ATPDs. Nevertheless, most of these findings need to be replicated. The purpose of this study was to evaluate the diagnostic stability of patients with ATPD, and to determine whether previously accepted predictors of diagnostic stability for ATPD could be externally validated in our cohort. To that end, a prospective 2-year observational study was conducted on patients with first-episode ATPD. Multivariate analysis was performed to determine factors associated with ATPD diagnostic stability at the end of the follow-up period. The following prior knowledge variables were analyzed: female gender, older age at onset, good premorbid adjustment, abrupt onset, shifting polymorphic symptomatology and absence of schizophrenic features. Sixty-eight patients with first-episode ATPD completed the follow-up, of whom 55.9% (n = 38) retained their diagnosis of ATPD at the end of the study. Multivariate analysis revealed that diagnostic stability was independently significantly associated with the presence of shifting polymorphic symptomatology (OR = 7.42, 95% CI 1.65–33.30; p = 0.009) and the absence of schizophrenic features (OR = 6.37, 95% CI 1.47–27.54; p = 0.013) at the onset of the psychotic disorder. Our findings provide empirical support for the ICD-11 proposal restricting the new ATPD category to the acute polymorphic disorder without schizophrenia symptoms.

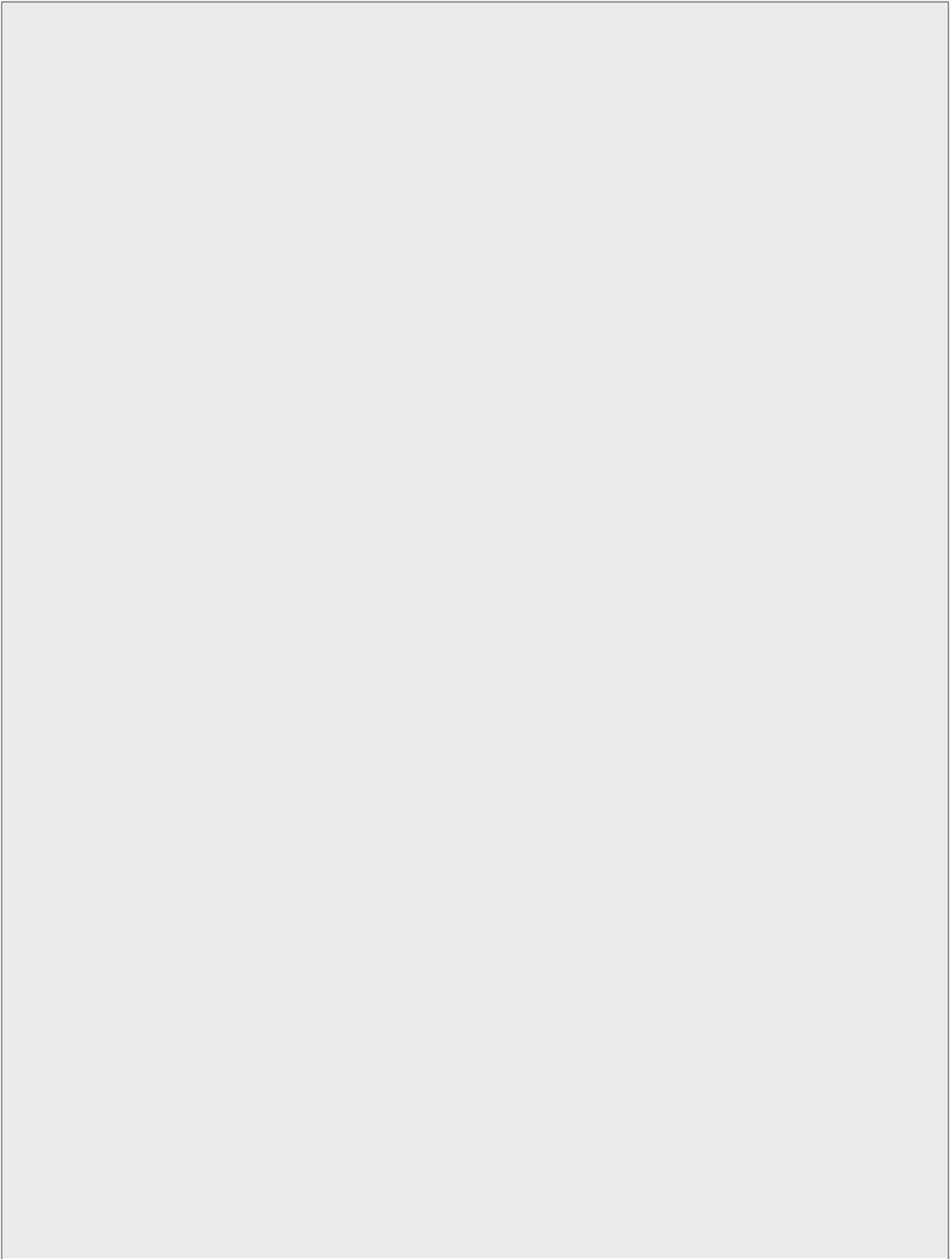
**Palabras clave:** Acute and transient psychotic disorder; Brief psychotic disorder; First-episode psychosis; Schizophrenia; Diagnostic stability; International Classification of Diseases.



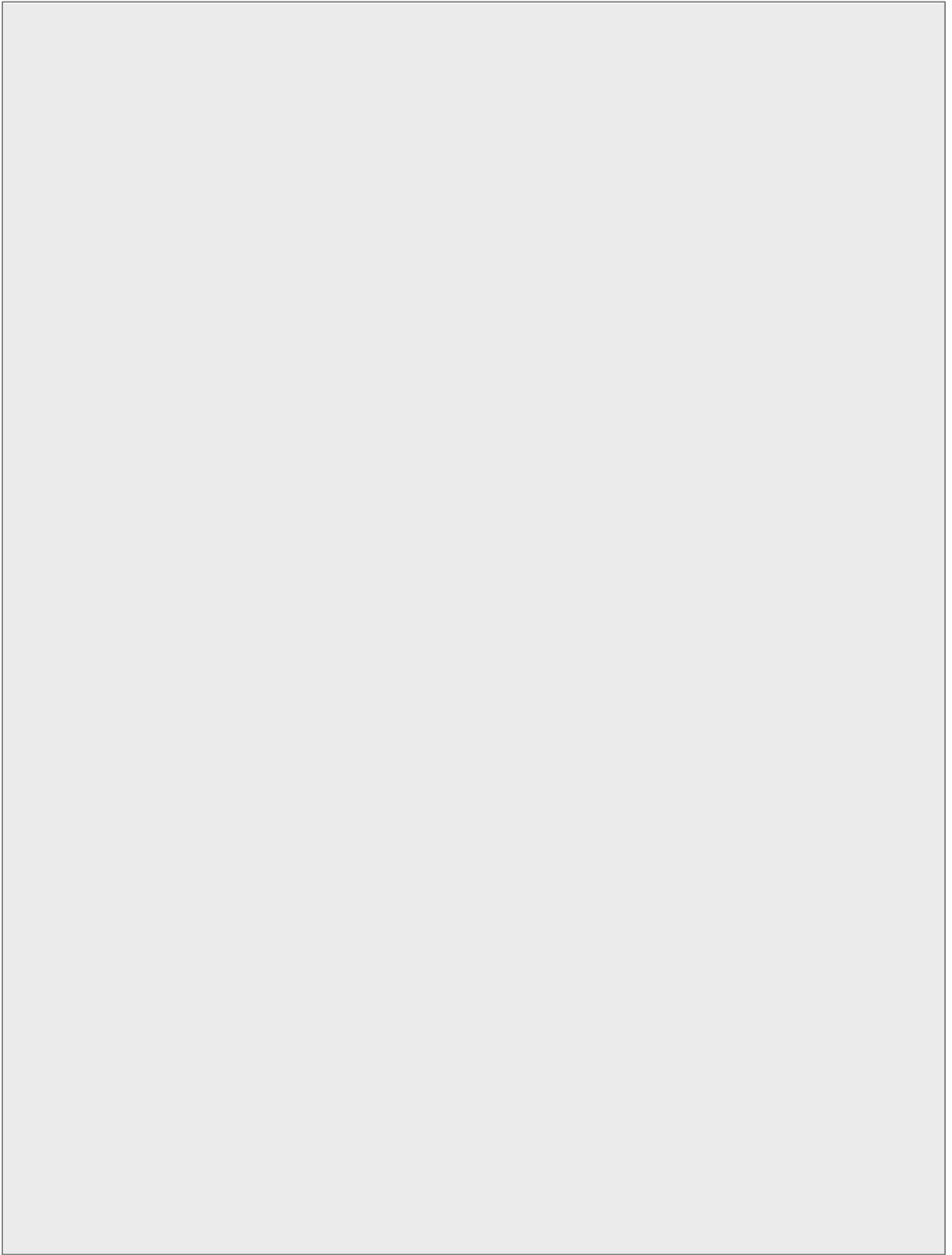


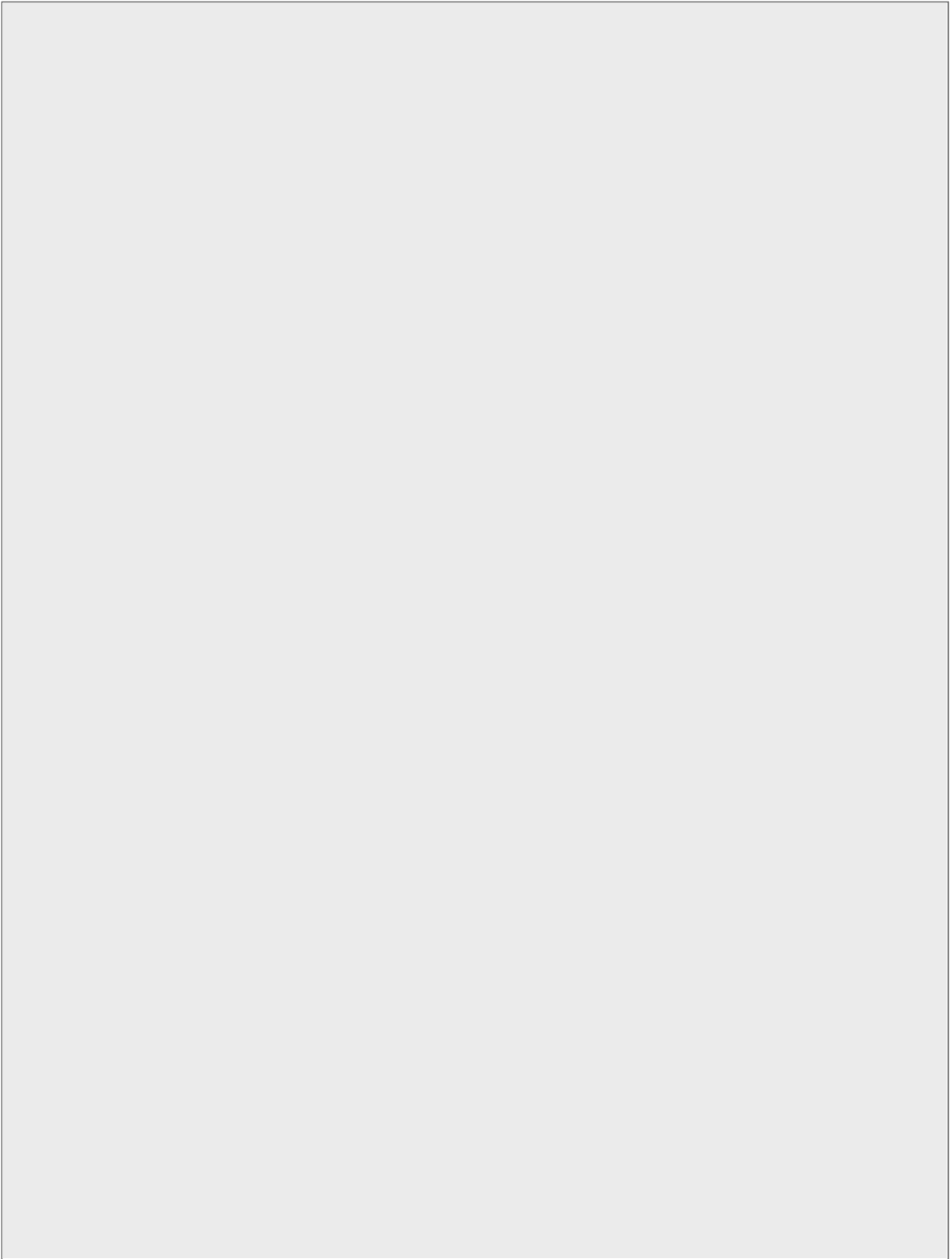
## **Predictors of diagnostic stability in acute and transient psychotic disorders: validation of previous findings and implications for ICD-11**

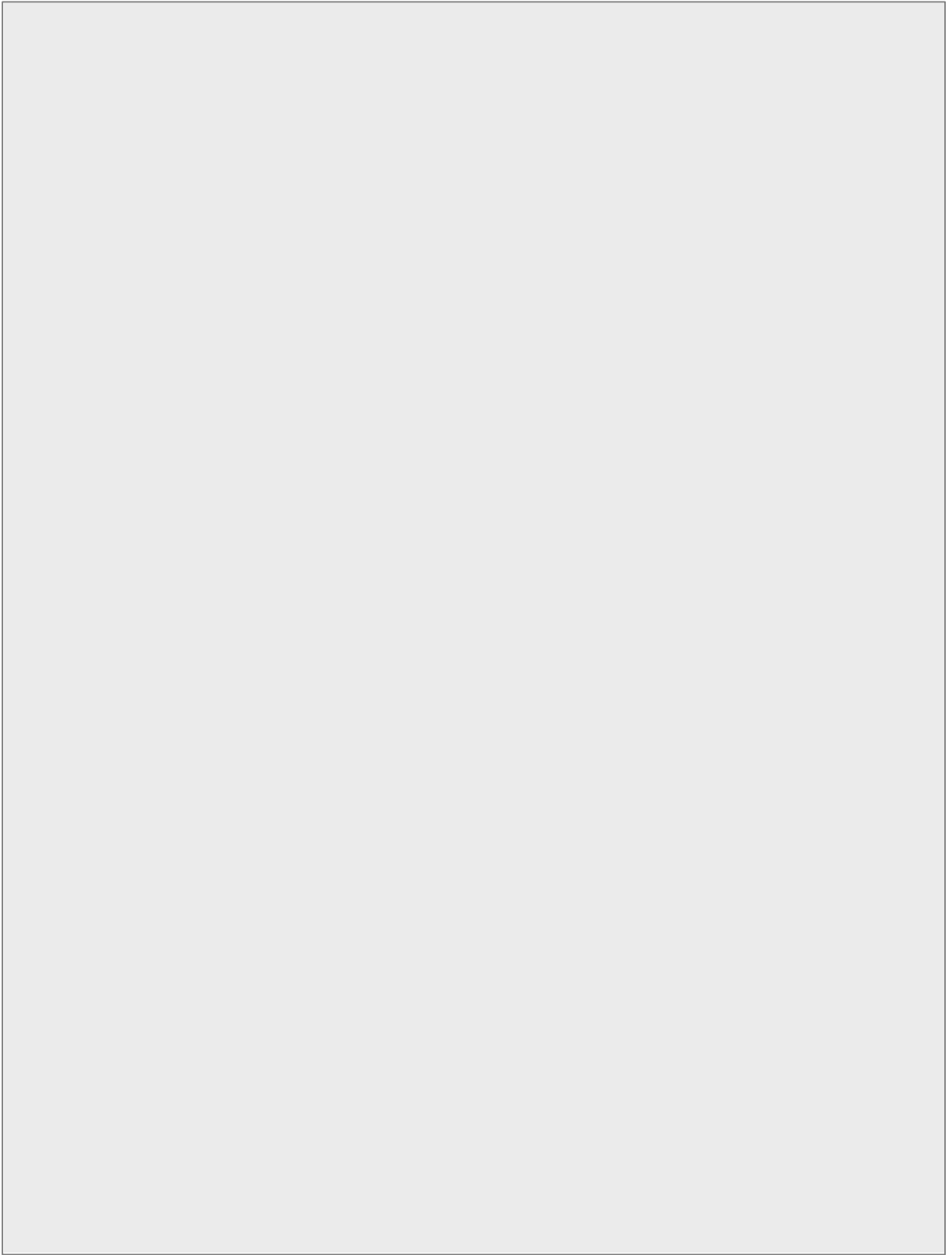
Álvaro López-Díaz<sup>1</sup> · José Luis Fernández-González<sup>2</sup> · Ignacio Lara<sup>1</sup> · Miguel Ruiz-Veguilla<sup>3,4,5</sup>

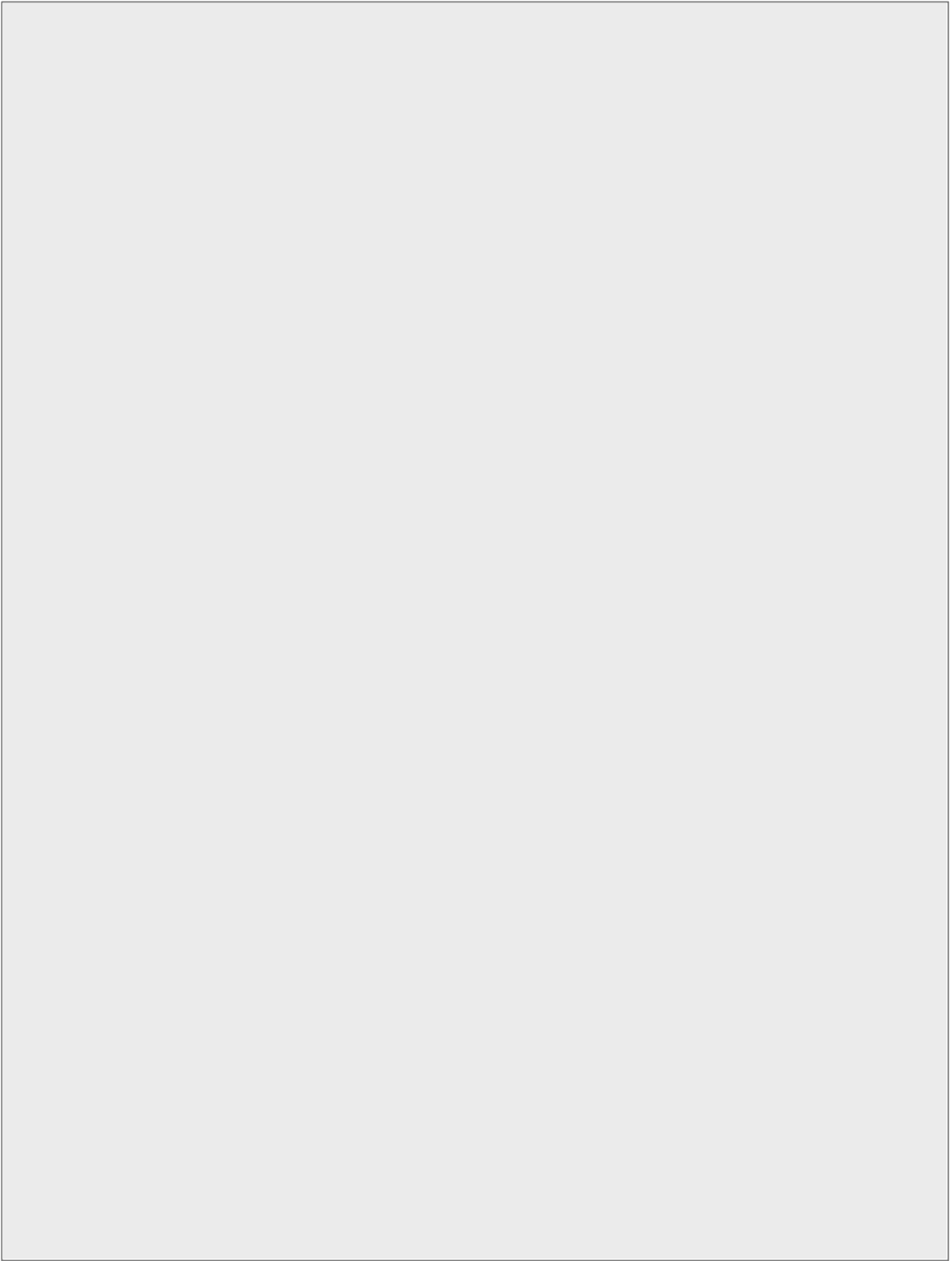


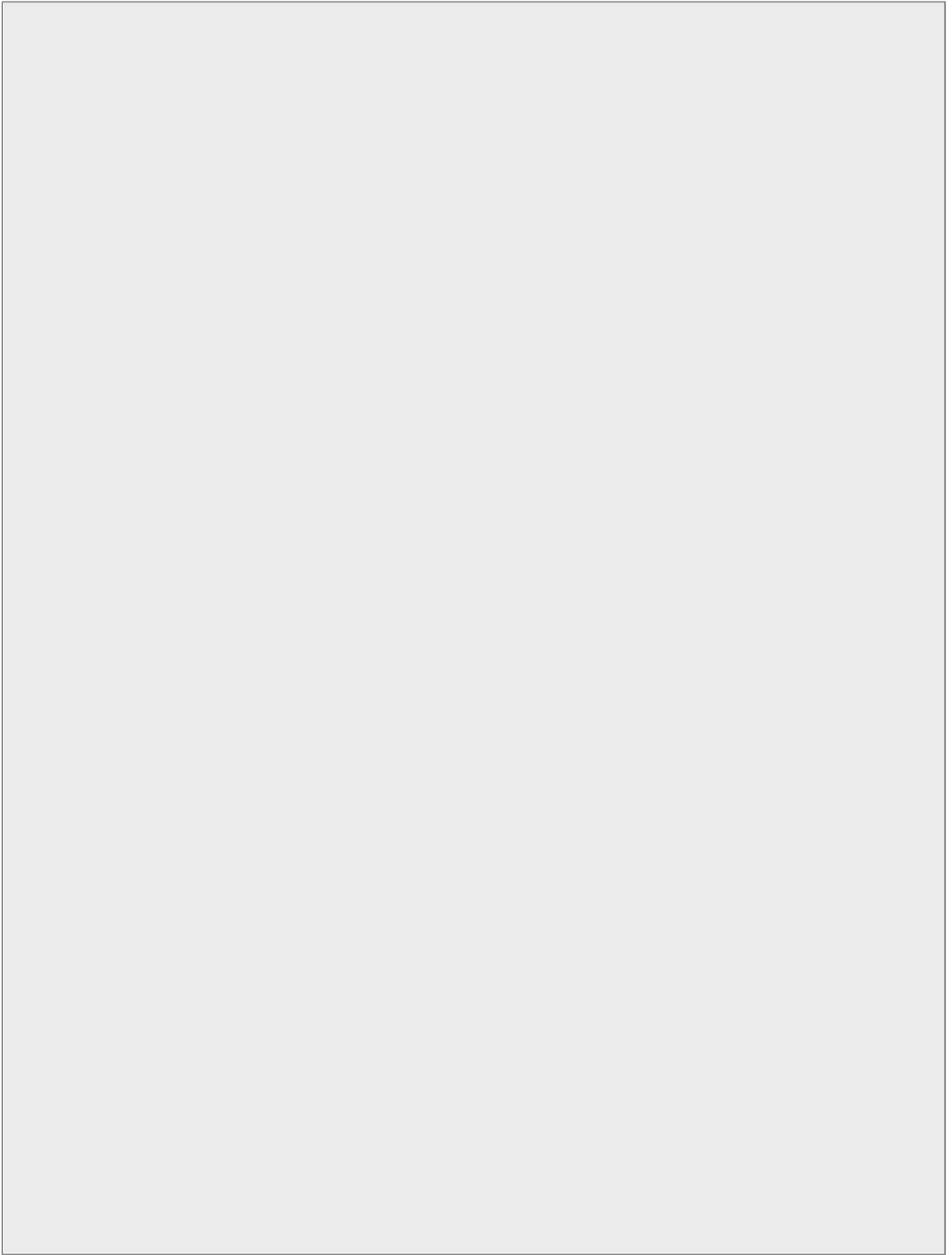


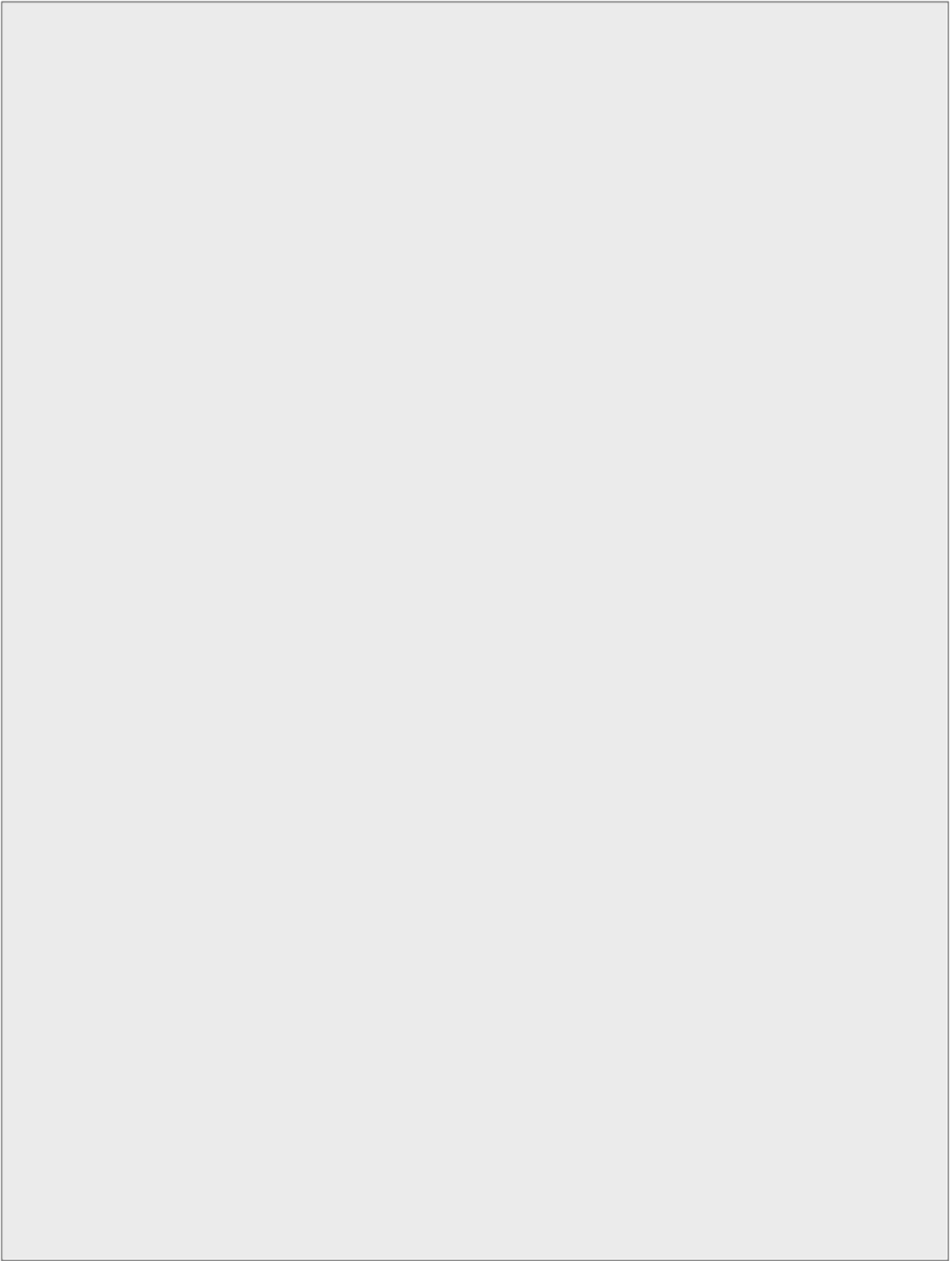


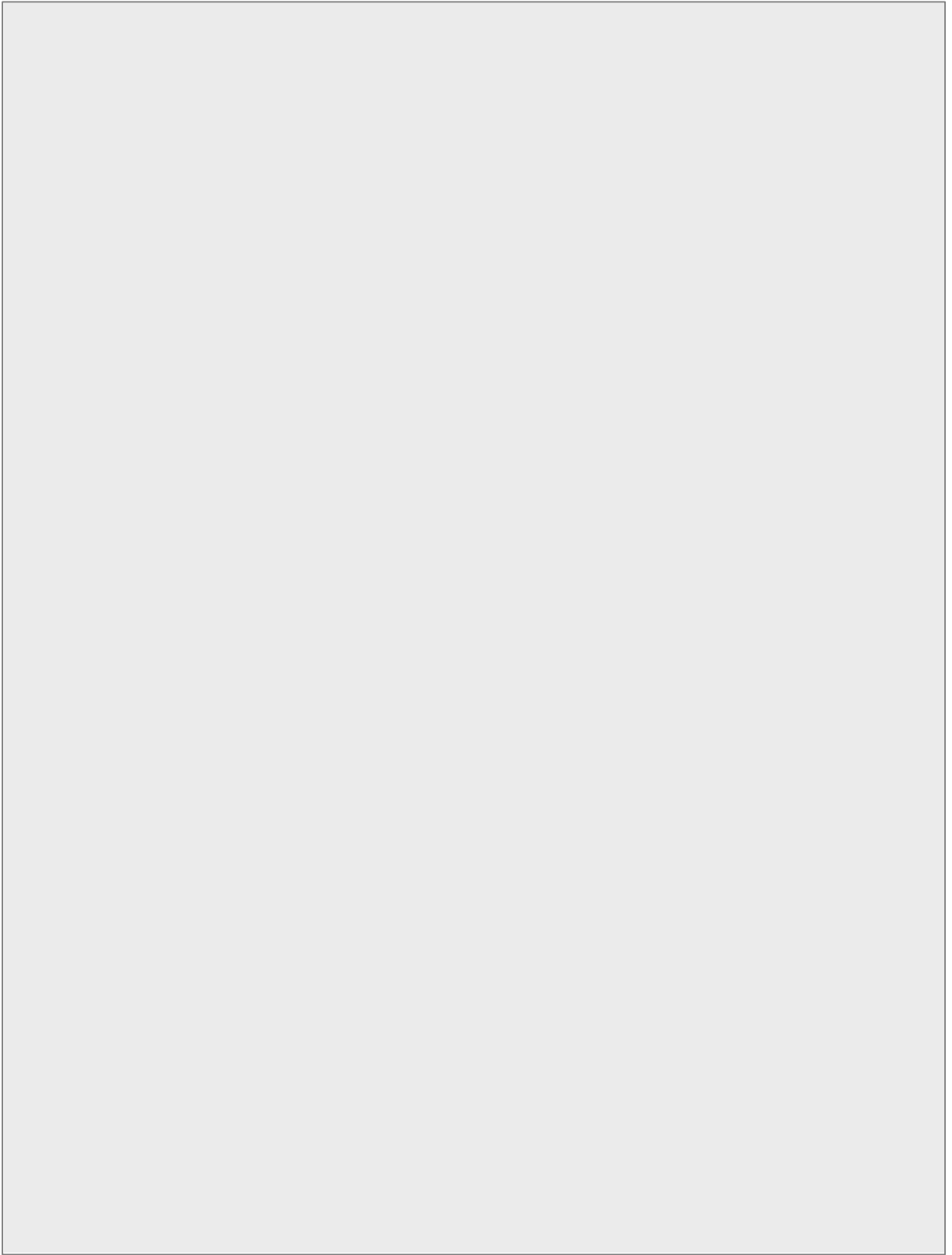
















## **8.2 ‘The prognostic role of catatonia, hallucinations, and symptoms of schizophrenia in acute and transient psychosis’**

**Referencia:** López-Díaz, Á., Fernández-González, J.L., Lara, I., Crespo-Facorro, B., Ruiz-Veguilla, M., 2019b. The prognostic role of catatonia, hallucinations, and symptoms of schizophrenia in acute and transient psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 140, 574–585. <https://doi.org/10.1111/acps.13092>

**Factor de impacto de la revista:** 4.694 (JCR 2018)

### **Resumen:**

- Objectives: To examine the prospective temporal stability of acute and transient psychotic disorders (ATPDs) and analyze whether there are clinical, psychopathological, or sociodemographic characteristics that predict ATPD diagnostic stability.

- Method: We conducted a prospective, 2-year, observational study of patients presenting a first-episode ATPD. A multivariate logistic regression model was developed to identify independent variables associated with ATPD diagnostic stability. Well-established predictive factors of diagnostic stability, as well as all the psychopathological features included in the ICD-10 Diagnostic Criteria for Research (DCR) descriptions of ATPD, were analyzed.

- Results: Sixty-eight patients with a first episode of ATPD completed the study with a diagnostic stability rate as high as 55.9% (n = 38) at the end of the follow-up period. Multivariate analysis revealed that diagnostic stability was independently significantly associated with the baseline presence of motility disturbances (OR = 6.86, 95% CI = 1.10–42.62; P = 0.039), the absence of hallucinations (OR = 5.75, 95% CI = 1.51–21.98; P = 0.010), and the absence of schizophrenic features (OR = 7.13, 95% CI = 1.38–36.90; P = 0.019).

- Conclusion: A symptom checklist assessing these psychopathological features would enable early identification of those subjects whose initial ATPD diagnosis will remain stable over time.

**Palabras clave:** Acute and transient psychotic disorder; First-episode psychosis; Schizophrenia; Catatonia; International Classification of Diseases.



# The prognostic role of catatonia, hallucinations, and symptoms of schizophrenia in acute and transient psychosis

López-Díaz Á, Fernández-González JL, Lara I, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M. The prognostic role of catatonia, hallucinations, and symptoms of schizophrenia in acute and transient psychosis.

Á. López-Díaz<sup>1</sup>,  
J. L. Fernández-González<sup>2</sup>, I.  
Lara<sup>1</sup>, B. Crespo-Facorro<sup>3,4,5</sup>,  
M. Ruiz-Veguilla<sup>3,4,5,6</sup> 