

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE GRUPOS PARALELOS QUE COMPARA EL EFECTO CLÍNICO A  
LARGO PLAZO (5 AÑOS POSTRATAMIENTO) DE UNA INTERVENCIÓN MULTIMODAL (PRISMA) Y  
LA INTERVENCIÓN USUAL EN PACIENTES CON TRASTORNOS MENTALES GRAVES**

**JUAN PABLO LONDOÑO HERRERA**

**CARLOS ALBERTO LÓPEZ JARAMILLO**

**CRISTIAN DAVID VARGAS UPEGUI**

**JOHANNA VALENCIA ECHEVERRY**

**DANNY STYVENS CARDONA PINEDA**

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA**

**FACULTADA DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

**MEDELLÍN**

**2021**

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE GRUPOS PARALELOS QUE COMPARA EL EFECTO CLÍNICO A LARGO PLAZO (5 AÑOS POSTRATAMIENTO) DE UNA INTERVENCIÓN MULTIMODAL (PRISMA) Y LA INTERVENCIÓN USUAL EN PACIENTES CON TRASTORNOS MENTALES GRAVES**

**JUAN PABLO LONDOÑO HERRERA**

**CARLOS ALBERTO LÓPEZ JARAMILLO**

**CRISTIAN DAVID VARGAS UPEGUI**

**JOHANNA VALENCIA ECHEVERRY**

**DANNY STYVENS CARDONA PINEDA**

**Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Psiquiatría de:**

**Juan Pablo Londoño Herrera**

**Director:**

**Carlos Alberto López Jaramillo. Psiquiatra. Doctor en bioética.**

**Asesor temático principal y codirector:**

**Cristian David Vargas Upegui. Psiquiatra. Magíster en terapias de tercera generación.**

**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA**

**FACULTADA DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

**MEDELLÍN**

**2021**

**Ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos que compara el efecto clínico a largo plazo (5 años postratamiento) de una intervención multimodal (PRISMA) y la intervención usual en pacientes con trastornos mentales graves**

Juan Pablo Londoño Herrera. Residente de psiquiatría.<sup>a</sup>

Carlos Alberto López Jaramillo. Psiquiatra. Doctor en bioética.<sup>a</sup>

Cristian David Vargas Upegui. Psiquiatra. Magíster en terapias de tercera generación.<sup>a</sup>

Johanna Valencia Echeverry. Psicóloga. Magíster en neuropsicología.<sup>a</sup>

Danny Styvens Cardona Pineda. Estadístico. Magíster en epidemiología.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Psiquiatría (GIPSI), Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia, Colombia.

<sup>b</sup> Grupo de Investigación, Instituto de Alta Tecnología Médica. Medellín, Antioquia, Colombia.

<sup>c</sup> Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Antioquia, Colombia.

**Título abreviado:** intervención multimodal para TMG

**Financiación:** el proyecto recibió apoyo financiero de Colciencias (Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación del gobierno colombiano), institución que hoy en día corresponde a Minciencias (Ministerio de Ciencias, Tecnología e innovación del gobierno colombiano).

*\*Este artículo se presentó como trabajo de grado de Juan Pablo Londoño Herrera para obtener el título de Especialista en Psiquiatría en el año 2021 en la Universidad de Antioquia.*

**Conflictos de intereses:** los autores no declararon ningún conflicto de interés.

## Resumen

Introducción: los Trastornos Mentales Graves (TMG) son los mayores contribuyentes a la carga mundial de enfermedad. Frecuentemente las intervenciones psicosociales y la farmacoterapia resultan insuficientes para cubrir las necesidades de los pacientes y sus familias. Una potencial alternativa son las Intervenciones Multimodales (IM).

Objetivo: determinar el efecto de la IM PRISMA en comparación con la Intervención Usual (IU) sobre el número de hospitalizaciones psiquiátricas de los pacientes con TMG en el seguimiento postratamiento a 5 años. Además, de manera exploratoria, determinar el efecto de la IM en comparación con la IU sobre la funcionalidad, sintomatología psicótica y afectiva, número de episodios afectivos, conducta suicida y abuso de alcohol y sustancias.

Materiales y métodos: se realizó un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, con asignación 1:1. Se aleatorizaron 292 pacientes con TMG (Trastorno Bipolar «TB» y esquizofrenia), 144 a un grupo de IM (12 a 18 sesiones de atención por psiquiatría, medicina general, neuropsicología, terapia de familia, terapia ocupacional y psicoeducación) y 148 a una IU (evaluaciones por psiquiatría y medicina general). Se realizaron mediciones basales, posintervención y 5 años posintervención.

Resultados: no se observaron efectos a largo plazo de la IM en comparación con la IU en los pacientes con TMG sobre el número de hospitalizaciones psiquiátricas, funcionalidad, presencia de psicosis, presencia de conducta suicida y el abuso de sustancias; para TB no hubo efecto sobre los síntomas ni el número de episodios afectivos, y para esquizofrenia no se encontró efecto sobre los síntomas psicóticos. En el modelo de efectos mixtos a repetición se encontró que la IM en comparación con la IU tuvo un mayor efecto sobre la disminución del abuso de alcohol [OR = 0,02 (IC95%: 0,0242 a 0,0242;  $p < 0,01$ )] y una mayor posibilidad de disminución del abuso de alcohol en el tiempo (interacción con el tiempo) [OR = 3,39 (IC95%: 3,39 a 3,4;  $p < 0,01$ )].

Conclusiones: no se encontró un efecto a largo plazo de la IM en comparación con la IU en los pacientes con TMG en el número de hospitalizaciones psiquiátricas ni en las otras variables clínicas estudiadas. Se sugiere que la IM en comparación con la IU tiene un potencial mayor efecto sobre la disminución del abuso de alcohol y una mayor posibilidad de disminución del abuso de alcohol en el tiempo.

Palabras clave: trastornos mentales graves, intervención multimodal.

## **Introducción**

Los Trastornos Mentales Graves (TMG) son aquellos trastornos mentales, conductuales o emocionales de duración prolongada que conducen a un deterioro funcional que interfiere significativamente sobre una o más actividades de la vida diaria (1–3). Este grupo abarca trastornos mentales crónicos como la esquizofrenia y el Trastorno Bipolar (TB) (4,5), y se sugiere la existencia de un riesgo genético compartido y una superposición de diferentes dimensiones sintomáticas entre estos trastornos (6–8). A nivel mundial tienen una alta prevalencia, son los mayores contribuyentes a la carga de enfermedad, están asociados con grandes costos a nivel económico, social y personal, y son la principal causa de discapacidad (9–13).

El tratamiento de los TMG se basa en la farmacoterapia y la administración conjunta de intervenciones psicosociales que han demostrado eficacia clínica (14,15). Se han evaluado en conjunto con la farmacoterapia la psicoterapia cognitivo conductual, la terapia de familia, la psicoeducación, la remediación cognitiva y la terapia ocupacional, no obstante, estos estudios muestran resultados contradictorios (16–24). Es probable que la complejidad de estos trastornos y la superposición de factores biopsicosociales expliquen parcialmente por qué frecuentemente resultan insuficientes para cubrir las necesidades de los pacientes y sus familias (25).

Una alternativa potencial son las intervenciones multimodales (IM) asociadas a un plan de tratamiento individualizado (26–28). Este enfoque propone un abordaje coordinado de las dimensiones biológica, psicológica y social con el objetivo de potenciar el efecto de las intervenciones individuales (29). Un ejemplo es el Programa de Intervención Multimodal en Pacientes con Trastorno Bipolar y Esquizofrenia (PRISMA) que está dirigido a las necesidades más específicas de los pacientes con TMG y que ha sido objeto de múltiples investigaciones (25,30–33).

En un estudio que evaluó a los pacientes al finalizar esta IM (luego de dos años) se demostró mayor eficacia en la reducción de la ansiedad y la participación en las tareas del hogar en los pacientes con esquizofrenia en comparación con la intervención usual (33). Sin embargo, no se han estudiado los efectos clínicos de esta IM a más largo plazo en el periodo posintervención.

La evidencia sobre los efectos clínicos a largo plazo de las IM en TMG es escasa, sin embargo el ensayo clínico aleatorizado que ha realizado el seguimiento posintervención más prolongado encontró que luego de 7 años hubo menores tasas de hospitalización, mejor adherencia y un mejor curso de la enfermedad en los pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo que recibieron una IM consistente en psicoeducación bifocal (4 sesiones semanales de psicoeducación, con 4 sesiones mensuales posteriores y con la participación de familiares en 8 sesiones semanales de 90 minutos) y la entrega de un folleto para sostener el aprendizaje en comparación con los pacientes que solo recibieron el tratamiento usual (34). Algunas investigaciones en intervenciones psicosociales individuales sugieren que los efectos clínicos pueden persistir o mejorar en el periodo posintervención a largo plazo, y se postula que esto es posible gracias a que se centran en componentes educativos, de rehabilitación funcional, de remediación cognitiva y de práctica de habilidades (35–38).

El objetivo de este estudio es determinar la eficacia de PRISMA en comparación con la Intervención Usual (IU) sobre la disminución del número de hospitalizaciones psiquiátricas de los pacientes con TMG en el seguimiento postratamiento a 5 años como desenlace primario. Los desenlaces secundarios fueron: funcionalidad, sintomatología psicótica y afectiva, número de episodios afectivos, conducta suicida y abuso de alcohol y sustancias.

## **Métodos**

### *Procedimientos*

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, de dos grupos paralelos, con asignación 1:1, evaluando la hipótesis de superioridad. Se realizó un muestreo por conveniencia en el cual se determinó al inicio del estudio que se asignarían aleatoriamente 150 pacientes al grupo de IM y 150 al grupo de IU. Se reclutaron 36 pacientes más calculando alrededor de un 10% de pacientes que pudieran no cumplir criterios de inclusión. Un profesional externo al grupo de investigación que no tenía contacto con los pacientes ni los investigadores generó la secuencia aleatoria usando el programa *Epidat v3.1*. Los pacientes, los terapeutas que administraban las intervenciones y los encargados de evaluar los desenlaces no fueron ciegos al tipo de intervención que recibió cada paciente.

Los procedimientos se ajustaron a las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (39). El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y el Comité de Ética de la investigación del Hospital San Vicente Fundación (HSVF). Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes luego de una explicación del estudio y la resolución de dudas por parte de un profesional de la salud. A cada paciente se le asignó un código dentro del programa para mantener el anonimato.

### *Participantes*

Se definieron como criterios de elegibilidad: cumplir criterios diagnósticos para TB I o esquizofrenia con base en el *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR) (40) evaluados mediante la *Diagnostic Interview for Genetic Studies* (DIGS) (41); edad de 18 a 60 años al ingreso y tener un buen estado de salud que permitiera la ejecución de las pruebas. Se excluyeron los pacientes con presencia de comorbilidades neurológicas, trastorno del desarrollo intelectual, trastorno del espectro autista, trastorno de la personalidad, uso en los



últimos seis meses de terapia electroconvulsiva o antecedente de trauma craneoencefálico grave. Los pacientes fueron seleccionados del Grupo de Trastornos del Ánimo y Psicosis (GTAP) del HSVF. También hubo pacientes referidos de otras instituciones por sus psiquiatras tratantes.

### *Intervenciones*

La IM consistió en una intervención ambulatoria para pacientes con TMG (TB y esquizofrenia) que comenzó en enero de 2012 e incluyó atención por medicina general, psiquiatría, psicología, terapia de familia, rehabilitación neuropsicológica y terapia ocupacional (25,30–33). El primer paso fue una valoración de las necesidades de cada sujeto por parte de cada una de las disciplinas mencionadas. Cada profesional definía con base en su concepto las necesidades de cada paciente y las potenciales intervenciones necesarias. Con base en las necesidades identificadas se le ofrecieron a cada participante 12 a 18 sesiones de intervención que se distribuyeron durante un periodo de dos años sin una periodicidad fija. Adicionalmente se ofrecieron 10 sesiones de psicoeducación con una periodicidad semanal para los pacientes y sus familiares.

El médico general evaluó la presencia de enfermedades sistémicas, inició u optimizó el tratamiento farmacológico cuando fue necesario y realizó educación en promoción y prevención sobre estilos de vida saludables: actividad física, nutrición, higiene de sueño y otras áreas según lo identificado en la valoración de necesidades. Hubo evaluaciones psiquiátricas para monitorear la condición clínica del paciente, aplicar escalas y ajustar el tratamiento psicofarmacológico. La cantidad y la periodicidad de las evaluaciones era determinada por el psiquiatra en cada consulta con base en las necesidades de cada paciente.

En terapia ocupacional se evaluaron el funcionamiento general, social, familiar, laboral y la capacidad ocupacional para establecer una estrategia terapéutica. La rehabilitación sociocupacional se centró en la independencia funcional, la prevención de discapacidad y en estrategias de

integración para favorecer la interacción social, disminuir la ansiedad y estimular la función cognitiva.

A todos los pacientes se les realizó una valoración inicial por neuropsicología y con base en las necesidades identificadas por el neuropsicólogo en algunos pacientes se realizó rehabilitación neuropsicológica complementada con estrategias ecológicas del Programa de Remediación Funcional del Grupo de Investigación del Hospital Clínic de Barcelona (PRF-GIHCB).

Las evaluaciones por psicología tuvieron el propósito de detectar aspectos disfuncionales a nivel emocional, cognitivo, comportamental y ambiental, para brindar estrategias de afrontamiento mediante un enfoque basado en terapia cognitivo-conductual. Los pacientes y sus familias también recibieron intervenciones de terapia de familia según las necesidades identificadas en la evaluación inicial.

La psicoeducación se administró en sesiones grupales diseñadas para ofrecer conocimiento general sobre el trastorno, los síntomas, el reconocimiento de síntomas prodrómicos, el manejo del estrés, el tratamiento farmacológico, los efectos adversos, los estilos de vida saludables, los derechos y deberes del paciente, entre otros temas.

Los terapeutas llevaron un control de asistencia y aquellos pacientes que tuvieron faltas a más de ocho sesiones no continuaron recibiendo la IM. Se emplearon varias estrategias para favorecer la permanencia: psicoeducación, llamadas telefónicas para recordar las sesiones programadas y un auxilio de transporte. Además, si el paciente asistía a una sesión con síntomas de descompensación se gestionaba una atención psiquiátrica prioritaria y se hacía seguimiento mediante atenciones psiquiátricas más frecuentes.

Las intervenciones se realizaron en el HSVF, un centro de alto nivel de complejidad que atiende un alto volumen de pacientes con trastornos psiquiátricos del departamento de Antioquia (Colombia).

El hospital cuenta con el GTAP que consiste en un equipo multidisciplinario para la atención de

pacientes con TB y esquizofrenia compuesto por psiquiatras, psicólogos, terapeutas ocupacionales, terapeutas sistémicos y médicos generales con experiencia en el manejo de TMG. La rehabilitación neuropsicológica fue llevada a cabo por un investigador que realizó un entrenamiento de tres meses con el PRF-GIHCB. La coordinadora de los grupos psicoeducativos fue una terapeuta ocupacional con experiencia en psicoterapia de grupo.

La IM fue individualizada con base en las necesidades de cada paciente, por lo cual no era posible garantizar un protocolo fijo para todos los sujetos. Sin embargo, en las modalidades de atención por medicina general, rehabilitación neuropsicológica y en los grupos psicoeducativos se emplearon unas plantillas básicas que definían la información mínima que debían recibir los pacientes; se estableció un derrotero con los elementos mínimos que debía contener cada evaluación, y en el caso de la rehabilitación neuropsicológica, se determinó cuales eran los dominios cognitivos básicos para estimular en cada sesión. En cuanto a la terapia de familia se estableció que se realizaría un abordaje desde la terapia sistémica y en la psicoterapia se decidió un abordaje desde la terapia cognitivo conductual, en ambos casos el tiempo definido para cada sesión fue de una hora.

La intervención usual consistió en evaluaciones por medicina general y psiquiatría en un periodo de dos años, con el objetivo de lograr un nivel de atención similar al que ofrece el sistema de salud colombiano.

### *Desenlaces*

Hubo tres momentos de evaluación: ( $t_0$ ) antes de iniciar la intervención que comenzó en enero de 2012, ( $t_1$ ) justo al concluir la intervención aproximadamente dos años después y ( $t_2$ ) aproximadamente 5 años después de finalizar la intervención.

El desenlace primario fue el número hospitalizaciones psiquiátricas y se evaluó mediante entrevista clínica. En  $t_0$  se obtuvo el número de hospitalizaciones psiquiátricas a lo largo de la vida y en  $t_1$  y  $t_2$  el número de hospitalizaciones psiquiátricas desde la última evaluación.

Se evaluaron como desenlaces secundarios: la funcionalidad en los tres tiempos mediante la escala *Global Assessment of Functioning* (GAF) correspondiente al último mes y al peor punto del último episodio (42,43); la presencia de sintomatología psicótica y conducta suicida en  $t_0$  a lo largo de la vida y en  $t_1$  y  $t_2$  desde la última evaluación mediante entrevista clínica, y en los tres tiempos se registró la presencia de abuso de alcohol y sustancias al momento de la evaluación.

Únicamente en los pacientes con TB se evaluó en  $t_0$  y  $t_2$  la funcionalidad mediante el *Functioning Assessment Short Test* (FAST), una prueba desarrollada especialmente para pacientes con TB (44), y se determinó mediante entrevista el número de episodios maníacos, hipomaniacos, depresivos y mixtos en  $t_0$  a lo largo de la vida y en  $t_1$  y  $t_2$  desde la última evaluación. También se determinaron en los tres tiempos los síntomas afectivos al momento de la evaluación mediante las versiones validadas al español de la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (45) y la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (46).

Se evaluaron en los tres tiempos solamente en los pacientes con esquizofrenia los síntomas psicóticos positivos y negativos al momento de la evaluación mediante la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) y la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) (47).

#### *Métodos estadísticos*

En la comparación estadística entre los grupos de tratamiento se empleó para las variables categóricas el estadístico chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. En el caso de las variables continuas se utilizó el test de normalidad de Shapiro-Wilk y según el caso se usó la prueba U de

Mann-Whitney o la prueba t de Student. Para presentar los resultados se usaron medias y desviaciones estándar o en su defecto medianas y rangos intercuartiles.

Se realizó un análisis por protocolo, pero no por intención de tratar. Para evaluar el tamaño del efecto en los cruces bivariados entre la variable grupo de tratamiento/tiempo y las variables clínicas cualitativas se usó el Odds Ratio (OR) con su respectivo Intervalo de Confianza del 95% (IC95%). En el caso continuo se usó el índice de Hedges ( $d$ ) (comparación de grupos de tratamiento) o el índice omega ( $\omega^2$ ) (cambios en el tiempo) cuando se cumplió el supuesto de normalidad. Cuando no se cumplió el criterio de normalidad se usaron las pruebas *rank-biserial correlation* ( $r$ ) (comparación de grupos de tratamiento) y *Kendall's coefficient of concordance* ( $W_{kendall}$ ) (cambios en el tiempo).

Para evaluar el efecto y la interacción entre las variables grupo de tratamiento y el tiempo se usaron modelos mixtos con medidas repetidas. Todos los modelos fueron ajustados considerando las covariables edad y género. Para analizar los tamaños del efecto en los modelos mixtos se usaron los indicadores  $f$  de Cohen,  $\omega^2$  y el OR.

A continuación se presentan los valores de referencia que fueron considerados para la interpretación de los tamaños de efecto calculados con los indicadores:  $d$  (muy pequeño:  $< 0,2$ ; pequeño:  $0,2$  a  $0,5$ ; moderado:  $0,5$  a  $0,8$ ; alto:  $> 0,8$ ),  $r$  (muy pequeño:  $< 0,1$ ; pequeño:  $0,1$  a  $0,3$ ; moderado:  $0,3$  a  $0,5$ ; alto:  $> 0,5$ ) (48),  $\omega^2$  (muy pequeño:  $< 0,02$ ; pequeño:  $0,02$  a  $0,13$ ; moderado:  $0,13$  a  $0,26$ ; alto:  $> 0,26$ ) (49),  $W_{kendall}$  (muy pequeño:  $< 0,2$ ; pequeño:  $0,2$  a  $0,4$ ; moderado:  $0,4$  a  $0,6$ ; alto:  $> 0,6$ ) y  $f$  (muy pequeño:  $< 0,1$ ; pequeño:  $0,1$  a  $0,25$ ; moderado:  $0,25$  a  $0,4$ ; alto:  $> 0,4$ ) (50).

Las variables «número de hospitalizaciones por psiquiatría», «número de intentos de suicidio», «número de episodios maniacos» y «número de episodios depresivos» fueron estandarizadas para cada individuo según el tiempo de exposición a la enfermedad y los tiempos transcurridos entre cada evaluación.

## Resultados

En la fase de reclutamiento se evaluaron 336 pacientes para elegibilidad de los cuales se excluyeron 44. Los 292 pacientes restantes se aleatorizaron para el grupo de IM (144) y el grupo de IU (148) que fueron evaluados en el  $t_0$ . Para el  $t_1$  hubo una pérdida de 21 pacientes y se evaluaron 271 de los cuales 133 pertenecían al grupo de IM y 138 al grupo de IU. Para el  $t_2$  hubo una pérdida de 142 pacientes y se evaluaron 129, de los cuales 67 pertenecían al grupo de IM y 62 al grupo de IU. La principal causa de pérdida de pacientes de ambos grupos en los dos tiempos de seguimiento fue el cambio de número telefónico o que nadie contestara ninguno de los números telefónicos suministrados (figura 1).

### *Variables sociodemográficas y clínicas al inicio del estudio*

En la evaluación inicial ( $t_0$ ) se encontró que en ambos grupos de intervención la mayoría de los sujetos fueron mujeres, que habían terminado la primaria, de estratos 3 y 4, solteros, desempleados, con diagnóstico de TB. No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos en el  $t_0$  en las variables sociodemográficas y clínicas, excepto para la variable escolaridad que tuvo un valor p de 0,026 (tabla 1).

### *Número de hospitalizaciones psiquiátricas*

Al comparar el efecto de la IM con el de la IU en los pacientes con TMG sobre el número de hospitalizaciones psiquiátricas en  $t_1$  [ $d = 0,02$  (IC95%: -0,07 a 0,1;  $p = 0,665$ )] y  $t_2$  [ $d = 0,01$  (IC95%: -0,15 a 0,18;  $p = 0,893$ )], en ambos casos el tamaño del efecto fue muy pequeño y no fue significativo (tabla 2). En el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas la intervención tuvo un efecto muy pequeño y no significativo sobre el número de hospitalizaciones [ $f = 0,08$  (IC95%: 0 a 0,16;  $p = 0,085$ )].

### *Desenlaces secundarios*

#### TMG

El tamaño del efecto de la IM en comparación con la IU sobre la funcionalidad al momento de la evaluación (medida con la escala GAF) de los pacientes con TMG en  $t_1$  fue de  $d = 0,09$  (IC95%: -0,05 a 0,24;  $p = 0,208$ ) y en el  $t_2$  fue de  $d = 0,02$  (IC95%: -0,19 a 0,23;  $p = 0,815$ ). En ambos casos el tamaño del efecto fue muy pequeño y no fue significativo (tabla 2). En el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas el tamaño del efecto de la intervención [ $f = 0,06$  (IC95%: 0 a 0,14;  $p = 0,101$ )] fue muy pequeño y no fue significativo.

El tamaño del efecto de la IM en comparación con la IU sobre la presencia de psicosis, la presencia de conducta suicida, el abuso de alcohol y de sustancias en  $t_1$  y  $t_2$  no fue significativo (tabla 2). En el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas los tamaños del efecto de la IM en comparación con la IU sobre la presencia de psicosis, el riesgo de suicidio y el abuso de sustancias no fueron significativos. Sin embargo, el efecto de la IM en comparación con la IU sobre el abuso de alcohol [OR = 0,02 (IC95%: 0,0242 a 0,0242;  $p < 0,01$ )] fue significativo y la interacción entre el tiempo y la intervención fue significativa con una mayor posibilidad de disminución del abuso de alcohol en el tiempo con la IM [OR = 3,39 (IC95%: 3,39 a 3,4;  $p < 0,01$ )].

#### TB

Al comparar el efecto de la IM y la IU en los pacientes con TB en  $t_1$  y  $t_2$  se encontró que todos los tamaños de efecto fueron muy pequeños y ninguno fue significativo (tabla 2). En el modelo de efectos mixtos con medidas repetidas el tamaño del efecto sobre la HDRS [ $f = 0,02$  (IC95%: 0 a 0,12;  $p = 0,621$ )], la YMRS [ $f = 0,01$  (IC95%: 0 a 0,1;  $p = 0,786$ )], el número de episodios maniacos [ $f = 0,08$  (IC95%: 0 a 0,18;  $p = 0,141$ )] y el número de episodios depresivos [ $f = 0,02$  (IC95%: 0 a 0,11;  $p =$

0,723]) fue muy pequeño, y en estas y las demás variables clínicas medidas únicamente en los pacientes con TB el tamaño del efecto no fue significativo.

#### Esquizofrenia

El tamaño del efecto de la IM en comparación con la IU sobre los síntomas negativos (SANS) en los pacientes con esquizofrenia en el  $t_1$  [ $r = -0,11$  (IC95%: -0,35 a 0,12;  $p = 0,34$ )] fue pequeño y en el  $t_2$  [ $d = 0,03$  (IC95%: -0,3 a 0,37;  $p = 0,873$ )] fue muy pequeño, y en ambos casos no fue significativo. Adicionalmente, el tamaño del efecto de la IM en comparación con la IU sobre los síntomas positivos (SAPS) en los pacientes con esquizofrenia en el  $t_1$  [ $d = -0,06$  (IC95%: -0,25 a 0,19;  $p = 0,639$ )] y en el  $t_2$  [ $d = -0,16$  (IC95%: -0,49 a 0,18;  $p = 0,366$ )] fue muy pequeño y no fue significativo (tabla 2). En el modelo de efectos mixtos de medidas repetidas el tamaño del efecto de la intervención sobre la SANS [ $f = 0,01$  (IC95%: 0 a 0,09;  $p = 0,941$ )] y la SAPS [ $f = 0,02$  (IC95%: 0 a 0,15;  $p = 0,904$ )] fue muy pequeño y no fue significativo.



## Discusión

Con relación al desenlace primario, este estudio encontró que al comparar el efecto de la IM con el de la IU en  $t_1$  y  $t_2$  sobre el número de hospitalizaciones psiquiátricas en los pacientes con TMG, el tamaño del efecto fue muy pequeño y no fue significativo. Esto sugiere que la IM no reduce el número de hospitalizaciones psiquiátricas en los pacientes con TMG en comparación con el grupo de IU en el seguimiento a largo plazo.

Respecto a los desenlaces secundarios, el tamaño del efecto de la IM en comparación con la IU sobre la funcionalidad (GAF) de los pacientes con TMG en el  $t_1$  y  $t_2$  fue muy pequeño y no fue significativo. Esto sugiere que la IM no tiene un efecto significativo sobre la funcionalidad en comparación con la IU en los pacientes con TMG en el seguimiento a largo plazo. El tamaño del efecto de la IM en comparación con la IU en  $t_1$  y  $t_2$  en los pacientes con TMG para la presencia de psicosis, la presencia de conducta suicida y el abuso de sustancias no fue significativo. Esto sugiere que la IM no tiene un efecto significativo sobre la presencia de psicosis, el riesgo de suicidio y el abuso de sustancias en comparación con la IU en los pacientes con TMG en el seguimiento a largo plazo.

El tamaño del efecto de la IM en comparación con la IU en los pacientes con TMG sobre el abuso de alcohol fue significativo. Adicionalmente, la interacción entre el tiempo y la intervención fue significativa, lo que sugiere una mayor posibilidad de disminución del abuso de alcohol en el tiempo para la IM.

Al comparar el efecto de la IM con el de la IU en los pacientes con TB en  $t_1$  y  $t_2$  se encontró que todos los tamaños de efecto fueron muy pequeños y ninguno fue significativo. Esto sugiere que la IM no tiene un efecto significativo sobre la presencia de síntomas afectivos y el número de episodios afectivos en comparación con la IU en los pacientes con TB en el seguimiento a largo plazo.

El tamaño del efecto de la IM en comparación con la IU sobre los síntomas negativos (SANS) y los síntomas positivos (SAPS) en los pacientes con esquizofrenia fue muy pequeño y no fue significativo.

Esto sugiere que la IM no tiene un efecto significativo sobre la presencia de síntomas psicóticos positivos y negativos al momento de la evaluación en comparación con la IU en los pacientes con esquizofrenia en el seguimiento a largo plazo.

La evidencia sobre los efectos clínicos a largo plazo de las IM para TMG es relativamente escasa, especialmente con relación a estudios que hayan realizado seguimientos mayores o iguales a 5 años. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado que realizó un seguimiento a 7 años posintervención de 41 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, se encontraron menores tasas de hospitalización, mejor adherencia y un mejor curso de la enfermedad en los pacientes que recibieron una IM consistente en psicoeducación bifocal (4 sesiones semanales de psicoeducación, con 4 sesiones mensuales posteriores y con la participación de familiares en 8 sesiones semanales de 90 minutos) y la entrega de un folleto para sostener el aprendizaje, en comparación con los pacientes que solo recibieron el tratamiento usual (34). Al comparar con nuestra investigación se observó que el estudio mencionado realizó un seguimiento de mayor duración, aunque siguió a un menor número de pacientes, no incluyó pacientes con trastorno bipolar, incluyó pacientes con trastorno esquizoafectivo, realizó menos sesiones psicoeducativas, no empleó otros componentes terapéuticos adicionales (además del folleto) y la IM tuvo una menor duración.

En otro estudio de seguimiento a 44 meses de 12 pacientes crónicamente enfermos predominantemente psicóticos que estaban con alto riesgo de recaída y rehospitalización, se evaluó un programa de tratamiento multimodal que combinaba la medicación y la terapia de grupo de soporte y orientada al insight. Se realizaban sesiones grupales de 50 minutos cada 2 semanas con un enfoque psicodinámico. Se encontró que solo 4 pacientes presentaron una recaída sintomática, que la calidad de vida y el nivel de funcionamiento mejoraron significativamente para la mayoría, y que ninguno de los pacientes requirió rehospitalización (51). En comparación con nuestro estudio el diseño no fue un ensayo clínico, el seguimiento fue por un plazo menor, con un menor número

de pacientes, incluyó pacientes con trastorno depresivo mayor y trastorno distímico, los pacientes se encontraban con alto riesgo de recaída, se realizó terapia de grupo con orientación psicodinámica y no se emplearon otros componentes terapéuticos, y aunque las sesiones eran menos frecuentes, la intervención tuvo una mayor duración.

La comparación entre estudios de IM es difícil por varias razones, entre ellas: las IM se componen de múltiples modalidades terapéuticas que varían para cada intervención y generalmente no son comunes entre diferentes IM; las diferentes modalidades podrían tener interacciones complejas entre sí; la duración y la frecuencia de administración de las IM no es la misma en todos los estudios; diferentes componentes de una misma IM pueden tener duraciones y frecuencias de administración distintas entre sí; los tiempos de seguimiento varían entre estudios; el efecto de las IM depende parcialmente de la experiencia de los profesionales que administran las intervenciones y dicha experiencia varía entre estudios y no siempre se describe; las poblaciones seleccionadas tienen diferencias notables entre los distintos estudios, como por ejemplo el contexto de cada investigación (hospitalario, ambulatorio, etc.), la definición de TMG utilizada y los criterios de exclusión; las herramientas empleadas para medir los desenlaces son diferentes en los distintos estudios, dificultando la comparación de desenlaces, y hay estudios con diferentes diseños, lo que dificulta la comparación entre ellos.

A pesar de que los estudios referenciados no son comparables con el nuestro, la literatura sugiere que las IM tienen efectos clínicos favorables a largo plazo en los pacientes con TMG, lo que contrasta con los resultados de nuestra investigación. La evidencia proveniente de estudios que evalúan IM para pacientes con TMG, pero que tienen seguimientos menores a 5 años, sugiere que con respecto al desenlace primario las IM pueden reducir: el número de hospitalizaciones en el seguimiento a 14 meses, especialmente en los pacientes con alto nivel de hospitalizaciones (52,53); el número de ingresos, días de hospitalización y contactos cara a cara en comparación con quienes no recibieron

la terapia en el seguimiento a dos años (54,55); el número de rehospitalizaciones en comparación con un grupo control en el seguimiento a 12 meses (56); la duración de las hospitalizaciones en el seguimiento a 15-18 meses posintervención en comparación con un grupo control (57) y pueden reducir la duración de las hospitalizaciones en el seguimiento a 12 meses en comparación con una IM regular (58). Con relación a los desenlaces secundarios, los estudios que evalúan IM para pacientes con TMG pero que tienen seguimientos menores a 5 años encontraron que algunas IM pueden mejorar: el funcionamiento social en el seguimiento a 14 meses (52,53); los puntajes de la *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* luego de 6 meses (59); el puntaje de conducta general de la evaluación de rehabilitación de Hall y Baker en comparación con la atención hospitalaria estándar en un seguimiento de hasta 21 meses (60); los puntajes de la *Negative Symptom Assessment* y la *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms* en el seguimiento a 9 meses en comparación con el tratamiento usual (61), y pueden reducir los síntomas positivos, negativos, la psicopatología general y los puntajes generales de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) en comparación con la atención hospitalaria estándar en un seguimiento de hasta 21 meses (60). Respecto a los estudios sobre intervenciones no multimodales en pacientes con TMG que realizaron seguimientos a largo plazo, encontraron que los pacientes que recibieron las intervenciones presentaron menos recaídas a los 5 y 8 años de seguimiento (62); tuvieron menos rehospitalizaciones y un mejor funcionamiento general en el seguimiento a 5 años (63) y una mejoría en el estado clínico y en el funcionamiento social en el seguimiento a cuatro años (64). No se encontró evidencia sobre el efecto a largo plazo de las IM para TMG sobre la sintomatología afectiva, el número de episodios afectivos, la conducta suicida y el abuso de alcohol y de sustancias.

Entre otras potenciales explicaciones para la diferencia entre los resultados de nuestro estudio y lo encontrado en la literatura, no se descartan la influencia del azar y la presencia de algunos sesgos.

Existe la posibilidad de un sesgo de publicación o un sesgo de reporte ya que podría haber menor publicación de estudios con resultados negativos en revistas indexadas. En nuestro estudio no se realizó cegamiento de los pacientes, los terapeutas y los evaluadores de desenlaces, lo que pudo haber contribuido a múltiples sesgos, como por ejemplo la posibilidad de una influencia del efecto placebo, de las cointervenciones de parte de los terapeutas, o sesgos de detección, expectativa o de entrevistador por parte de los evaluadores. Además, también hubo un potencial sesgo de observador especialmente porque los desenlaces medidos no fueron completamente objetivos sino de naturaleza parcialmente subjetiva (entrevista clínica y escalas). También pudo haberse presentado un sesgo de memoria, teniendo en cuenta que algunos desenlaces, incluido el desenlace primario, se obtuvieron mediante entrevista clínica y no por medio de registros clínicos, por lo que se confió únicamente en la memoria del paciente o sus familiares para obtener los datos. Desenlaces como el consumo de alcohol o de sustancias y la conducta suicida pudieron haber estado sujetos a sesgo de deseabilidad social. A pesar de que el diseño fue un ensayo clínico aleatorizado que comenzó con un tamaño de muestra considerable, hubo pérdidas de un número importante de sujetos en el seguimiento (especialmente en  $t_2$ ) y es posible que no se haya contado con la suficiente potencia estadística considerando que se trató de un análisis multivariado.

Al comparar la IM con la IU, el único desenlace que tuvo un tamaño de efecto significativo fue el abuso de alcohol, y la interacción entre el tiempo y la intervención fue significativa, lo que sugiere una mayor posibilidad de disminución de abuso de alcohol en el tiempo para la IM. En una revisión sistemática de la literatura que evaluó las intervenciones psicosociales para personas con TMG y trastorno por uso de sustancias no se encontró evidencia convincente que apoyara ninguna IM (tratamiento integrado «tratamiento asertivo comunitario» y entrevista motivacional más terapia cognitivo conductual) en comparación con el tratamiento usual para reducir el consumo de alcohol en los pacientes con TMG en un seguimiento máximo de 36 meses (65,66).

Es necesario anotar que en nuestro estudio el abuso de alcohol fue poco frecuente en  $t_1$  y no hubo reporte de pacientes con abuso de alcohol en  $t_2$ . Además, esta variable pudo haber sido afectada por las pérdidas importantes de pacientes en  $t_1$  y  $t_2$ . Tampoco se descarta el efecto de otros sesgos o del azar. Sin embargo, se considera necesario realizar un estudio en el que sea posible evaluar el efecto a largo plazo de PRISMA en los pacientes con TMG en comparación con la IU sobre el abuso de alcohol como desenlace primario y considerando estrategias para evitar al máximo la pérdida de pacientes. De ese modo sería posible confirmar el efecto a largo plazo de PRISMA en los pacientes con TMG sobre el abuso de alcohol.

#### *Fortalezas*

La IM estudiada se diseñó específicamente para pacientes con TMG, es individualizada, tiene múltiples componentes psicosociales, se realizó con profesionales expertos en los diferentes componentes, incluyó intervenciones que tuvieron en cuenta a las familias y ya había demostrado en estudios previos una reducción de la ansiedad y una mejoría en la participación en las tareas del hogar en los pacientes con esquizofrenia en comparación con la IU (33). El diseño de ensayo clínico aleatorizado permite dar respuesta a preguntas de investigación con mayor calidad de evidencia y en el estudio se aleatorizaron 292 pacientes, un número considerable en comparación con otras investigaciones. Las características basales de ambos grupos de intervención fueron relativamente similares lo que sugiere que la aleatorización fue adecuada. Otra fortaleza fue el uso de la DIGS, una entrevista diagnóstica, para confirmar los diagnósticos y obtener algunos de los desenlaces en los tres tiempos. Finalmente, el seguimiento se realizó a 5 años posintervención que en comparación con otros estudios sobre efectos clínicos a largo plazo de las IM para TMG y especialmente en comparación con otros ensayos clínicos, es uno de los pocos que ha realizado un seguimiento a este plazo.

### *Limitaciones*

Al tratarse de una IM individualizada, los componentes, las frecuencias, los intervalos y las duraciones de las modalidades que se ofrecieron a cada sujeto fueron diferentes, lo que puede dificultar la identificación de los componentes y de las características de los componentes con mayores efectos clínicos potenciales. La mayoría de los pacientes provenía del GTAP un grupo de atención multidisciplinario para pacientes con TMG ubicado el HSVF, un centro hospitalario de cuarto nivel de atención, en ese sentido es posible que se trate de pacientes más seleccionados y de mayor complejidad lo que dificulta la generalización de los resultados. Adicionalmente este grupo de pacientes ya había recibido previamente algunas intervenciones que probablemente habían favorecido una mayor educación acerca de su trastorno mental, lo que los hace diferentes a los pacientes de otras instituciones que no hacen parte de grupos de seguimiento de pacientes.

Por otro lado, en la tabla 1 se observa que los pacientes en general no se encontraban notablemente enfermos o deteriorados. Es posible que los pacientes que aceptaran participar en el estudio fueran aquellos que en principio tuvieran menor deterioro, y que los más deteriorados hubieran decidido no participar precisamente por estar más afectados. Existe entonces la posibilidad de que la IM se hubiera administrado a una población que en principio tenía un mejor pronóstico y que por eso el tamaño del efecto de las intervenciones fuera, o bien menor de lo esperado que si se hubiera tenido una muestra con pacientes más enfermos, es decir, más susceptibles de mejoría, o bien un efecto mayor de lo esperado, teniendo en cuenta que pacientes menos deteriorados podrían tener mayores herramientas para utilizar los aprendizajes logrados con las intervenciones psicosociales. Adicionalmente, no se realizó cegamiento de los pacientes, los terapeutas y los evaluadores de los desenlaces, lo que pudo haber introducido sesgos en los resultados. Además, el estudio presentó pérdidas significativas de sujetos pues inicialmente se aleatorizaron 292 y en el  $t_2$  solo se evaluaron

129. No se descarta que los pacientes perdidos fueran los más deteriorados y que no regresaron precisamente a causa de su deterioro, lo que impediría generalizar los resultados de esta intervención a los pacientes con TMG más afectados. Otra limitación importante consiste en que las evaluaciones solo se realizaron en el momento posintervención (entre uno y dos años luego del inicio de la intervención) y luego de 5 años posintervención, ya que evaluaciones más frecuentes hubieran permitido explorar mejor el comportamiento de las tendencias de los desenlaces clínicos en el tiempo. Sin embargo, también resulta una ventaja el hecho de no haber realizado evaluaciones muy frecuentes ya que se sabe que los pacientes pueden actuar de manera diferente cuando saben que son observados (efecto Hawthorne) y por eso la frecuencia de evaluación de nuestro estudio pudiera no interferir de manera tan significativa sobre las condiciones de los pacientes. Finalmente, este estudio solo exploró el escenario de los efectos clínicos de la IM en el momento posintervención, sin embargo, no se exploró el efecto que podría tener una IM más prolongada, la realización periódica de sesiones de refuerzo, o una IM continuada sobre los desenlaces clínicos a largo plazo.



## **Conclusiones**

No se observaron efectos a largo plazo de PRISMA en comparación con la IU en los pacientes con TMG sobre el número de hospitalizaciones psiquiátricas, ni tampoco sobre otras variables clínicas. Se sugiere una mayor posibilidad de disminución del abuso de alcohol en el tiempo para la IM en comparación con la IU. Para confirmar este hallazgo se requiere estudiar el abuso de alcohol como desenlace primario y considerando estrategias para evitar al máximo la pérdida de pacientes. Aunque la evidencia existente sobre el efecto clínico a largo plazo de otras IM sugiere una mejoría en el número de hospitalizaciones y otras variables clínicas, es probable que estas divergencias con nuestros resultados sean explicadas por las diferencias con otros estudios en cuanto a las intervenciones (componentes, duración, frecuencia, experticia de terapeutas), poblaciones, herramientas de medición, diseños de los estudios, duración del seguimiento, sesgos y los efectos del azar. A futuro, una investigación sobre PRISMA que considere una intervención más prologada, una intervención continuada o la presencia de sesiones de refuerzo, que además explore el papel de cada uno de los componentes de PRISMA y las características de cada componente sobre los diferentes desenlaces clínicos, en una muestra menos seleccionada, con un adecuado cegamiento de los pacientes, los terapeutas y los evaluadores de desenlaces, con estrategias para disminuir al máximo las pérdidas, con un seguimiento más frecuente en el tiempo, podría ofrecer un mayor conocimiento sobre los efectos clínicos de PRISMA a largo plazo en los pacientes con TMG, y sobre los componentes y características más relevantes de esta IM que pudieran optimizarse para lograr mejores desenlaces clínicos.

## Bibliografía

1. Conejo Cerón S, Moreno Peral P, Morales Asencio JM, Alot Montes A, García-Herrera JM, González López MJ, et al. Opiniones de los profesionales del ámbito sanitario acerca de la definición de trastorno mental grave. Un estudio cualitativo. *An Sist Sanit Navar*. 2014;37(2):223–34.
2. National Institute of Mental Health. Mental Illness [Internet]. National Institute of Mental Health. 2019 [cited 2020 Jun 18]. Available from: [https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness.shtml#part\\_154788](https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness.shtml#part_154788)
3. US Department of Health and Human Services. Towards a model plan for a comprehensive, community-based mental health system. Washington, DC; 1987.
4. Potash JB. Carving chaos: Genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry*. 2006;14(2):47–63.
5. Blacker DTM. Contested boundaries of bipolar disorder and the limits of Categorical Diagnosis in Psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1992;149:11(November):1473–83.
6. Cardno AG, Owen MJ. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull*. 2014;40(3):504–15.
7. Hulshoff Pol HE, Van Baal CM, Schnack HG, Brans RGH, Van Der Schot AC, Brouwer RM, et al. Overlapping and segregating structural brain abnormalities in twins with schizophrenia or bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(4):349–59.
8. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* [Internet]. 2007;6(2):84–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235858><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2219899>

9. Kessler RC, Berglund PA, Bruce ML, Koch JR, Laska EM, Leaf PJ, et al. The prevalence and correlates of untreated serious mental illness. *Health Serv Res [Internet]*. 2001;36(6 Pt 1):987–1007. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1089274&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl R, Kessler RC, Demler O, et al. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. *Bull World Health Organ*. 2000;78(4):413–26.
11. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Norman PE, Flicker L. Mortality among people with severe mental disorders who reach old age: A longitudinal study of a community-representative sample of 37892 men. *PLoS One*. 2014;9(10).
12. Karam EG, Mneimneh ZN, Karam AN, Fayyad JA, Nasser SC, Chatterji S, et al. Prevalence and treatment of mental disorders in Lebanon: A national epidemiological survey. *Lancet*. 2006;367(9515):1000–6.
13. Vos T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet [Internet]*. 2015;386(9995):743–800. Available from:  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4)
14. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97–170.
15. Norman R, Lecomte T, Addington D, Anderson E. Canadian Treatment Guidelines on

- Psychosocial Treatment of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):617–23.
16. Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T, et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006;188(APR.):313–20.
  17. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9878):1672–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)
  18. Miller IW, Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI. Does adjunctive family therapy enhance recovery from bipolar I mood episodes? *J Affect Disord*. 2004;82(3):431–6.
  19. Meyer TD, Hautzinger M. Cognitive behaviour therapy and supportive therapy for bipolar disorders: Relapse rates for treatment period and 2-year follow-up. *Psychol Med*. 2012;42(7):1429–39.
  20. De Barros Pellegrinelli K, de LF, Silval KID, Dias V V., Roso MC, Bandeira M, et al. Efficacy of psychoeducation on symptomatic and functional recovery in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(2):153–8.
  21. Gomes BC, Abreu LN, Brietzke E, Caetano SC, Kleinman A, Nery FG, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral group therapy for bipolar disorder. *Psychother Psychosom*. 2011;80(3):144–50.
  22. Torrent C, Del Mar Bonnin C, Martínez-Arán A, Valle J, Amann BL, González-Pinto A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: A multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(8):852–9.
  23. McDonagh MS, Tracy Dana P, Shelley Selph M, Emily Devine MB, Amy Cantor M, Christina Bougatsos M, et al. Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review. Comparative Effectiveness Review [Internet]. AHRQ Publication, editor. Comparative

Effectiveness Review No. 198. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290- 2015-00009-I.). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. Available from:

[www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)

24. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014. Natl Inst Heal Care Excell [Internet]. 2014; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>
25. Ramírez A, Palacio JD, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, Duica K, Agudelo Berruecos Y, et al. Expressed emotions, burden and family functioning in schizophrenic and bipolar I patients of a multimodal intervention programme: PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr (English ed)* [Internet]. 2017;46(1):2–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpeng.2017.03.008>
26. Gühne U, Weinmann S, Arnold K, Becker T, Riedel-Heller SG. S3 guideline on psychosocial therapies in severe mental illness: evidence and recommendations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(3):173–88.
27. Van Der Voort TYG, Van Meijel B, Hoogendoorn AW, Goossens PJJ, Beekman ATF, Kupka RW. Collaborative care for patients with bipolar disorder: Effects on functioning and quality of life. *J Affect Disord* [Internet]. 2015;179:14–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.005>
28. Van Der Voort TYG, Van Meijel B, Goossens PJJ, Hoogendoorn AW, Draisma S, Beekman A, et al. Collaborative care for patients with bipolar disorder: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2015;206(5):393–400.
29. Kurzban S, Davis L, Brekke JS. Vocational, social, and cognitive rehabilitation for individuals

- diagnosed with schizophrenia: A review of recent research and trends. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(4):345–55.
30. Díaz-Zuluaga AM, Vargas C, Duica K, Richard S, Palacio JD, Berruecos YA, et al. Impact of a multimodal intervention on the psychological profile of schizophrenic and bipolar I patients: A study of PRISMA programme. *Rev Colomb Psiquiatr (English ed) [Internet]*. 2017;46(2):56–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpeng.2017.05.008>
31. Molina M, Palacio JD, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, Agudelo Berruecos Y, Ospina S, et al. Neurocognitive Performance in Euthymic Bipolar I Patients With and Without History of Psychosis From a Multimodal Intervention Program: PRISMA [Desempeño neurocognitivo de pacientes con trastorno afectivo bipolar tipo I en eutimia con y sin antecedente de. *Rev Colomb Psiquiatr [Internet]*. 2016;45(4):230–7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84995363332&doi=10.1016%2Fj.rcp.2016.01.003&partnerID=40&md5=377e5ddffc6cdef1221362a0cd00e117>
32. Palacio-Ortíz JD, Uribe-Villa E, Duque-Ríos P, Gutiérrez-Briceño P, Zapata-Henao V, Peña-Quintero CE, et al. Description of clinical and neurocognitive profiles in offspring of bipolar-type-I parents from a multimodal intervention program: Prisma. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2015;44(3):150–8.
33. Díaz Zuluaga AM, Duica K, Ruiz Galeano C, Vargas C, Agudelo Berruecos Y, Ospina S, et al. Evaluación e intervención socioocupacional en pacientes con TAB y esquizofrenia, dentro del programa de intervención multimodal PRISMA. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2018;47(1):4–12.
34. Bäuml J, Pitschel-Walz G, Volz A, Lüscher S, Rentrop M, Kissling W, et al. Psychoeducation Improves Compliance and Outcome in Schizophrenia Without an Increase of Adverse Side Effects: A 7-Year Follow-up of the Munich PIP-Study. *Schizophr Bull.* 2016;42:S62–70.

35. Sarin F, Wallin L, Widerlöv B. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: A meta-analytical review of randomized controlled trials. *Nord J Psychiatry*. 2011;65(3):162–74.
36. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(2):165–72.
37. Hogarty GE, Greenwald DP, Eack SM. Durability and mechanism of effects of cognitive enhancement therapy. *Psychiatr Serv*. 2006;57(12):1751–7.
38. Roder V, Mueller DR, Schmidt SJ. Effectiveness of integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia patients: A research update. *Schizophr Bull*. 2011;37(SUPPL. 2).
39. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* [Internet]. 2013;310(20):2191–4. Available from:  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>
40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
41. Palacio CA, García J, Arbeláez MP, Sánchez R, Aguirre B, Garcés IC, et al. Validación de la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) en Colombia. *Biomedica*. 2004;24(1):56–62.
42. Bobes García J, Paz G-Portilla M, Bascarán Fernández MT, Sáiz Martínez PA, Bousoño García M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. *Instrumentos de evaluación para los trastornos del humor*. 2002. 53–57 p.
43. Aas IM. Global Assessment of Functioning (GAF): Properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9:1–11.
44. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al.

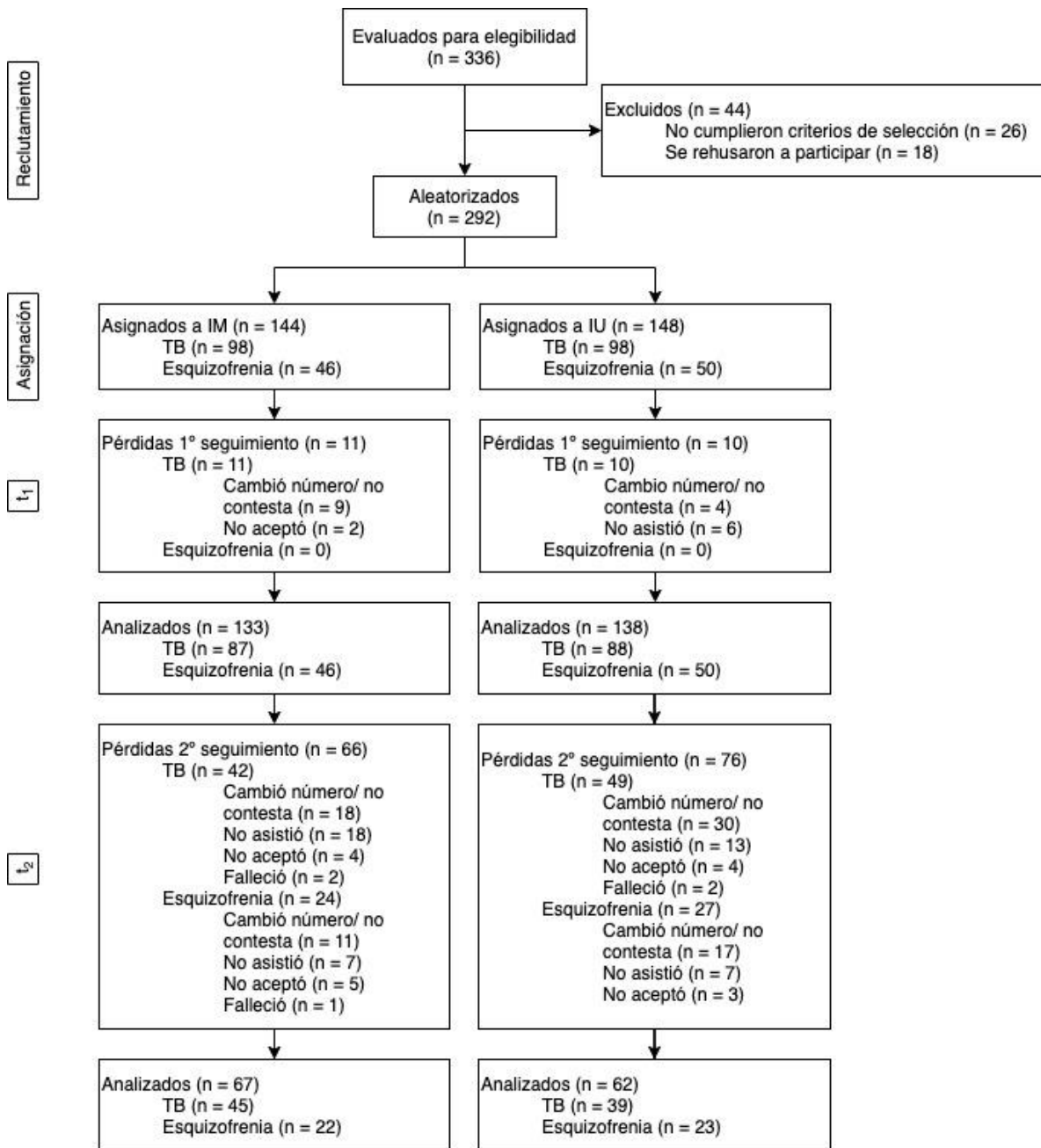
- Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal CP EMH*. 2007;3(5):1–8.
45. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Re R, Badia X BE. Escala de Hamilton para la depresión (HAM-D). *Guías práctica clínica en el SNS*. 2002;94–100.
  46. Young T, Young T, Rating M, Rating M, Ymrs T, Ymrs T, et al. Young Mania Rating Scale (YMRS). *Insight*. 2004;540–2.
  47. García J, Sánchez R, López CA, Ospina J, Montoya GJ, Palacio CA, et al. Inferencias fenomenológicas y nosológicas en la esquizofrenia a partir de la validación de las escalas de síntomas positivos (SAPS) y de síntomas negativos (SANS) en Colombia. Vol. 66, *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2003. p. 195–214.
  48. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Second. Lawrence Erlbaum Associates, editor. United States of America: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
  49. Cohen J. A Power Primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155–9.
  50. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
  51. Profita J, Carrey N, Klein F. Sustained, multimodal outpatient group therapy for chronic psychotic patients. *Hosp Community Psychiatry*. 1989;40(9):943–6.
  52. Stein LI. Alternative to Mental Hospital Treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(4):392.
  53. Dieterich M, Irving C, Bergman H, Khokhar M, Park B, Marshall M. Intensive Case Management for Severe Mental Illness (Review). *Cochrane Libr Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(1):1–272.
  54. Van Veldhuizen JR. FACT: A Dutch version of ACT. *Community Ment Health J*. 2007;43(4):421–33.
  55. Nugter MA, Engelsbel F, Bähler M, Keet R, van Veldhuizen R. Outcomes of FLEXIBLE



- Assertive Community Treatment (FACT) Implementation: A Prospective Real Life Study.  
Community Ment Health J. 2016;52(8):898–907.
56. Pitschel-Walz G, Bäuml J, Bender W, Engel RR, Wagner M, Kissling W. Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich psychosis information project study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):443–52.
57. Lewis L, O’Keeffe C, Smyth I, Mallalieu J, Baldock L, Oliver S. Maintaining Adherence Programme: evaluation of an innovative service model. *BJPsych Bull*. 2016;40(1):5–11.
58. De Jong MH, Wierdsma AI, Van Gool AR, Mulder CL. An intensive multimodal group programme for patients with psychotic disorders at risk of rehospitalization: A controlled intervention study. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1–6.
59. Fassino S, Pierò A, Mongelli E, Caviglia ML, Delsedime N, Busso F, et al. Baseline personality functioning correlates with 6 month outcome in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2003;18(3):93–100.
60. Randal P, Simpson AIF, Laidlaw T. Can recovery-focused multimodal psychotherapy facilitate symptom and function improvement in people with treatment-resistant psychotic illness? A comparison study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37(6):720–7.
61. Velligan DI, Roberts D, Mintz J, Maples N, Li X, Medellin E, et al. A randomized pilot study of MOtiVation and Enhancement (MOVE) Training for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res [Internet]*. 2015;165(2–3):175–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.04.008>
62. Tarrier N, Barrowclough C, Porceddu K, Fitzpatrick E. The Salford Family Intervention Project: Relapse rates of schizophrenia at five and eight years. *Br J Psychiatry*. 1994;165(DEC.):829–32.
63. Hornung WP, Feldmann R, Klingberg S, Buchkremer G, Reker T. Long-term effects of a

psychoeducational psychotherapeutic intervention for schizophrenic outpatients and their key-persons - Results of a five-year follow-up. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(3):162–7.

64. Lemos Giráldez S, Vallina Fernández O, García Saiz A, Gutiérrez Pérez AM, Alonso Sánchez M, Ortega Ferrández JA. Evaluation of the effectiveness of integrated psychological therapy in long-term evolution of patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(3):166–77.
65. Hunt G, Siegfried N, Morley K, Sitharthan T, Cleary M. Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10).
66. Clark RE, Teague GB, Ricketts SK, Bush PW, Xie H, McGuire TG, et al. Cost-effectiveness of assertive community treatment versus standard case management for persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Health Serv Res [Internet]*. 1998;33(5 Pt 1):1285–308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9865221><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1070317>



**Figura 1.** Diagrama de flujo de pacientes durante el programa PRISMA  
 IU: intervención usual; IM: intervención multimodal; TB: trastorno bipolar; n: número de sujetos

**Tabla 1.** Variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con TMG en el grupo de IM y el grupo de IU en la evaluación inicial (t<sub>0</sub>)

Tiempo	t <sub>0</sub>	
	IM	IU
Variable	n = 144	n = 148
<b>Edad, mediana (ric)</b>	42 (21)	42 (19,3)
<b>Sexo femenino, n (%)</b>	73 (50,7)	81 (54,7)
<b>Escolaridad, mediana (ric)</b>	11 (5)	11 (5)
<b>Estrato socioeconómico, n (%)</b>		
Estrato 1 y 2	55 (38,2)	69 (46,6)
Estrato 3 y 4	76 (52,8)	72 (48,7)
Estrato 5 y 6	7 (4,8)	3 (2)
Sin dato	6 (4,2)	4 (2,7)
<b>Estado civil, n (%)</b>		
Soltero	100 (69,4)	108 (73)
Casado	25 (17,4)	26 (17,6)
Separado/ divorciado/ viudo	19 (13,2)	14 (9,4)
<b>Ocupación, n (%)</b>		
Empleado	33 (22,9)	45 (30,4)
Labores del hogar	26 (18)	32 (21,6)
Estudiante	22 (15,3)	18 (12,2)
Pensionado	4 (2,8)	3 (2)
Desempleado	59 (41)	50 (33,8)
<b>Diagnóstico, n (%)</b>		
Trastorno bipolar	98 (68,1)	98 (66,2)
Esquizofrenia	46 (31,9)	50 (33,8)
<b>Variables clínicas</b>		
Nº de hospitalizaciones psiquiátricas, mediana (ric)	0,007 (0,024)	0,009 (0,032)
GAF, mediana (ric)	70 (23,5)	70 (29,25)
Presencia de psicosis, n (%)	93 (64,6)	83 (56,1)
Conducta suicida, n (%)	47 (32,6)	34 (23)
Nº de intentos suicidas, mediana (ric)	0,083 (0,136)	0,083 (0,143)

Abuso de alcohol, n (%)	30 (20,8)	21 (14,2)
Abuso de sustancias, n (%)	34 (23,6)	46 (31,1)
<b>Variables clínicas (trastorno bipolar)</b>	<b>n = 98</b>	<b>n = 98</b>
<b>FAST, <math>\bar{x} \pm DE</math></b>	26,1 $\pm$ 14	27,8 $\pm$ 13,6
<b>Sintomatología afectiva, mediana (ric)</b>		
HDRS, mediana (ric)	2 (6,75)	2 (7)
YMRS, mediana (ric)	0 (1)	0 (0,75)
<b>Episodio afectivo actual, n (%)</b>		
Eutimia	71 (72,4)	73 (74,5)
Depresivo	24 (24,5)	23 (23,5)
Maniaco	3 (3,1)	- -
Mixto	- -	2 (2)
<b>Episodios afectivos, mediana (ric)</b>		
Maniacos	0,15 (0,305)	0,222 (0,382)
Depresivos	0,114 (0,267)	0,083 (0,347)
<b>Variables clínicas (esquizofrenia)</b>	<b>n = 46</b>	<b>n = 50</b>
<b>Sintomatología psicótica</b>		
SANS, $\bar{x} \pm DE$	49,3 $\pm$ 25	48,3 $\pm$ 24,6
SAPS, mediana (ric)	11 (19,8)	8,5 (28,8)

\*Todos los valores p de las diferencias entre grupos fueron mayores de 0,05 excepto para la variable escolaridad que fue de 0,026.

TMG: trastornos mentales graves; IM: intervención multimodal; IU: intervención usual; t<sub>0</sub>: tiempo 0; n: número de sujetos; ric: rango intercuartil;  $\bar{x}$ : media; DE: desviación estándar; GAF: *Global Assessment Functioning*; FAST: *Functioning Assessment Short Test*; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; YMRS: *Young Mania Rating Scale*; SANS: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*; SAPS: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*.

**Tabla 2.** Comparación del efecto de la IM y la IU sobre las variables clínicas en pacientes con TMG en los tiempos t<sub>1</sub> y t<sub>2</sub>

Tiempo	t <sub>1</sub>				t <sub>2</sub>				
	IM		IU		IM vs. IU		IM vs. IU		
	n = 133	n = 138	p	TE	IC95%	n = 67	n = 62	TE	IC95%
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>									
Nº de hospitalizaciones psiquiátricas, mediana (ric)	0 (0)	0 (0)	0,665 <i>d</i>	0,02	-0,07 a 0,1	0 (0,033)	0 (0,029)	0,893 <i>d</i>	0,01 -0,15 a 0,18
GAF, mediana (ric)	80 (20)	80 (29)	0,208 <i>d</i>	0,09	-0,05 a 0,24	90 (10)	90 (10)	0,815 <i>d</i>	0,02 -0,19 a 0,23
Presencia de psicosis, n (%)	14 (10,5)	17 (12,3)	0,786 OR	0,84	0,36 a 1,9	19 (28,4)	11 (17,8)	0,189 OR	1,91 0,77 a 4,94
Conducta suicida, n (%)	1 (0,8)	2 (1,5)	1 OR	0,5	0,01 a 9,66	7 (10,5)	4 (6,5)	0,533 OR	1,71 0,41 a 8,42
Abuso de alcohol, n (%)	9 (6,8)	6 (4,4)	0,574 OR	1,56	0,48 a 5,49	-	-	0,724 OR	-
Abuso de sustancias, n (%)	14 (10,4)	11 (7,8)	0,66 OR	1,31	0,53 a 3,34	-	1 (1,6)	0,484 OR	0 0 a 36,64
<b>VARIABLES CLÍNICAS (TRASTORNO BIPOLAR)</b>									
FAST, mediana (ric)	-	-	-	-	-	2 (8)	3 (11)	0,506 <i>d</i>	- -0,32 a 0,08 0,14
<b>SINTOMATOLOGÍA AFECTIVA, mediana (ric)</b>									
HDRS	2 (6)	2 (5)	0,369 <i>d</i>	-	-0,25 a 0,08	1 (3,25)	1 (4)	0,773 <i>d</i>	0,04 -0,19 a 0,28
YMRS	0 (2)	0 (2)	0,955 <i>d</i>	-	-0,16 a 0,01	0 (1)	0 (2)	0,548 <i>d</i>	- -0,33 a 0,07 0,16
<b>Nº de episodios afectivos, mediana (ric)</b>									

Maniacos	0 (0)	0 (0)	0,467	<i>d</i>	0,04	-0,05 a	0 (0,203)	0,165 (0,451)	0,189	<i>d</i>	-	-0,38 a
						0,15					0,15	0,08
Depresivos	0 (0,701)	0 (0)	0,212	<i>d</i>	0,08	-0,05 a 0,2	0 (0,312)	0 (0,33)	0,799	<i>d</i>	-	-0,23 a
											0,03	0,21
<b>Variables clínicas (esquizofrenia)</b>	<b>n = 46</b>	<b>n = 50</b>					<b>n = 22</b>	<b>n = 23</b>				
<b>Sintomatología psicótica</b>												
SANS, mediana (ric) / $\bar{x} \pm DE$	37,5 $\pm$ 16,8	38,5 $\pm$	0,34	<i>r</i>	-	-0,35 a	4 (24)	7 (13)	0,873	<i>d</i>	0,03	-0,3 a 0,37
		19,4			0,11	0,12						
SAPS, mediana (ric)	9,5 (21,5)	12 (27)	0,639	<i>d</i>	-	-0,25 a	7 (11,5)	10 (12,5)	0,366	<i>d</i>	-	-0,49 a
					0,06	0,19					0,16	0,18

IM: intervención multimodal; IU: intervención usual; TMG: trastornos mentales graves; t<sub>1</sub>: tiempo 1; t<sub>2</sub>: tiempo 2; n: número de sujetos; p: valor p; TE: tamaño de efecto; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ric: rango intercuartil;  $\bar{x}$ : media; DE: desviación estándar; *d*: d de Hedges; OR: *odds ratio*; *r*: *rank-biserial correlation*; GAF: *Global Assessment Functioning*; FAST: *Functioning Assessment Short Test*; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; YMRS: *Young Mania Rating Scale*; SANS: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*; SAPS: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*.