

# Ejercicio físico como intervención en personas en alto riesgo clínico de psicosis: revisión narrativa

Marcelo Arancibia<sup>a</sup> , Humberto Pizarro<sup>a, b</sup> , Rebeca Núñez<sup>a, b</sup> , Maximiliano Abarca<sup>a, b\*</sup> 

<sup>a</sup> Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

<sup>b</sup> Unidad de Salud Mental, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

## \* Autor de correspondencia

maximiliano.abarca@uv.cl

## Citación

Arancibia M, Pizarro H, Núñez R, Abarca M. Ejercicio físico como intervención en personas en alto riesgo clínico de psicosis: revisión narrativa.

*Medwave* 2023;23(8):e2724

## DOI

10.5867/  
medwave.2023.08.2724

## Fecha de envío

May 23, 2023

## Fecha de aceptación

Aug 18, 2023

## Fecha de publicación

Sep 15, 2023

## Palabras clave

psychotic disorders, exercise, mental health, psychiatry

## Correspondencia a

Leopoldo Carvallo 200,  
Valparaíso, Chile

## Resumen

El constructo de alto riesgo clínico de psicosis ha favorecido la investigación en la neurobiología de los estadios previos a la psicosis, así como también en intervenciones preventivas. Se trata de personas jóvenes que presentan síntomas psicóticos de menor intensidad o de menor frecuencia en un tiempo determinado, o bien tienen antecedentes genéticos de trastornos psicóticos sumados a un deterioro significativo del funcionamiento. Las escasas intervenciones existentes para esta población cuentan con un bajo nivel de evidencia. La actividad y el ejercicio físico han demostrado ser parte de la terapia de múltiples trastornos psiquiátricos, mientras que el sedentarismo sería un factor favorecedor de la psicosis. Efectivamente, las personas en alto riesgo clínico de psicosis presentan un peor estado físico asociado a mayor sedentarismo y hábitos de vida poco saludables. Se ha propuesto que el ejercicio genera un efecto biológico positivo sobre el hipocampo y las áreas circundantes, regiones que estarían involucradas en la fisiopatología de la psicosis. Algunos estudios experimentales han mostrado una disminución en la sintomatología psicótica en pacientes en alto riesgo clínico de psicosis que han seguido pautas de ejercicio físico. También dan cuenta de cambios morfofuncionales en estructuras cerebrales. Si bien existen barreras para la implementación de esta intervención, se trata de una intervención segura y factible. Es necesario realizar una mayor cantidad de estudios experimentales de una escala mayor para medir su eficacia, generando evidencia científica que permita eventualmente integrar el ejercicio físico a las guías de práctica clínica como una recomendación sistemática.

## IDEAS CLAVE

- ◆ Las personas en alto riesgo clínico de psicosis tienen un riesgo aumentado de presentar desenlaces psiquiátricos negativos.
- ◆ Las intervenciones disponibles para este grupo son escasas y pueden asociarse a efectos negativos sobre la esfera física y psicológica.
- ◆ El ejercicio físico es una intervención segura y bien tolerada por las personas en alto riesgo clínico de psicosis, pero su estudio es incipiente y su conocimiento proviene de la investigación en esquizofrenia.
- ◆ Sugerimos que pueda considerarse como una intervención en paralelo a las recomendadas por las guías de práctica clínica.

## INTRODUCCIÓN

La predicción de estados clínicos en psiquiatría ha sido una temática de gran análisis a partir de la segunda mitad del siglo XX, ya que permitiría la adopción de conductas preventivas, modificando el curso de la enfermedad. En el campo de la psicosis, se han elaborado algunos constructos que permiten este propósito. Los más desarrollados son el enfoque de síntomas básicos [1] y el ultra alto riesgo de psicosis [2]. En este sentido, en la literatura pueden encontrarse términos similares, tales como *ultra-high risk* y *at-risk mental state*, que en esta revisión se agruparán en el concepto de “alto riesgo clínico de psicosis”.

Las personas en alto riesgo clínico de psicosis presentarían características neurobiológicas distintivas. Luna *et al.* [3] realizaron una revisión sistemática con metanálisis a partir de estudios de neuroimágenes para determinar alteraciones cerebrales estructurales y funcionales en participantes en alto riesgo clínico de psicosis. Se encontraron volúmenes menores de sustancia gris en *gyrus rectus*, circunvolución frontal superior e hipoactivación de la circunvolución frontal. Por su parte, los participantes con riesgo genético de esquizofrenia exhibieron una disminución volumétrica de sustancia gris en el *gyrus rectus*, el cerebelo derecho y la amígdala izquierda. Otros estudios han evidenciado una señalización dopaminérgica aumentada en mesencéfalo y estriado [4], mientras que diversas investigaciones han reportado alteraciones hipocampales. Entre estas alteraciones, se han citado modificaciones morfológicas en la sustancia gris [5] y aumento del flujo sanguíneo [6] y de su metabolismo, lo que conduciría a una disfunción dopaminérgica en el estriado [7,8], un hallazgo central en la psicosis.

Por su parte, la actividad física (movimientos generados por el sistema músculo-esquelético que implican un gasto energético) y el ejercicio físico (actividades estructuradas cuya intención es mantener o mejorar el estado físico), son parte esencial de un estilo de vida saludable [9] y han sido probadas como parte de la terapia de los trastornos psicóticos [10]. Desde un enfoque preventivo, Sormunen *et al.* [11] presentaron un estudio de cohorte con base poblacional, que indicó que los bajos niveles de actividad física durante los 9 y los 18 años predijeron independientemente el desarrollo de psicosis no afectivas (riesgo relativo de 1,26 [1,5]), por lo que preconizan que la actividad y el ejercicio físico deben formar parte integral de los programas

de intervención para la prevención de psicosis. Asimismo, un estudio de incidencia de psicosis en una cohorte finlandesa de participantes con padres portadores de psicosis, verificó que el ejercicio físico cada dos días podía disminuir alrededor de 20% el desarrollo de psicosis [12].

A partir de hallazgos en estudios experimentales, se ha planteado que el ejercicio físico tiene un efecto morfofuncional sobre el hipocampo [13], estructura que se ha involucrado en la fisiopatología del alto riesgo clínico de psicosis [14]. Por lo tanto, parece una intervención biológicamente plausible para personas en alto riesgo clínico de psicosis, especialmente si se considera que la evidencia científica es poco concluyente en cuanto al uso de antipsicóticos [15]. Si bien estos psicofármacos podrían reducir los síntomas psicóticos atenuados, su efecto no ha sido sistemáticamente probado [16]. Paralelamente, son reconocidos sus efectos adversos sobre la esfera cardiometabólica y el estado físico general. Las recomendaciones que realizan las guías de práctica clínica para otras intervenciones de corte psicológico, social y dietario tienen grados variables, pero en general bajos de recomendación [17].

Algunos autores señalan que las personas en alto riesgo clínico de psicosis presentan un peor estado físico [18–20], que se vincula a tasas mayores de tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol y mal nutrición al compararse con la población general [21–23]. Un estudio transversal efectuado por Deighton *et al.* [24], comparó a controles sanos (n = 40) con personas en alto riesgo clínico de psicosis (n = 40), verificando que el grupo de alto riesgo clínico de psicosis presentó menores niveles de participación en actividades físicas al interior y al exterior del hogar, entrenamiento físico menos frecuente y con menor intensidad.

Aunque se reconoce a nivel clínico que la actividad y el ejercicio físico son intervenciones positivas en la salud general, en psiquiatría no se ha incorporado como una prescripción sistemática [25]. En el caso particular de las personas en alto riesgo clínico de psicosis, un estudio retrospectivo comprobó que, en un programa especializado de detección temprana para jóvenes en ultra alto riesgo de psicosis, menos del 10% de registros clínicos contenían variables antropométricas y de ejercicio físico [26]. Del mismo modo, una revisión sistemática que describió las intervenciones realizadas en 51 servicios clínicos para pacientes en alto riesgo clínico de psicosis, mostró que

SE BUSCARON ARTÍCULOS PRIMARIOS EN MEDLINE/PUBMED. COMO TÉRMINOS DE BÚSQUEDA, SE UTILIZARON “ULTRA-HIGH RISK”, “AT-RISK MENTAL STATE”, “CLINICAL HIGH RISK”, “EXERCISE”, “PHYSICAL EXERCISE” Y “PSYCHICAL ACTIVITY” Y SUS COMBINACIONES. COMO OPERADORES BOOLEANOS SE EMPLEARON “AND” Y “OR”. SE SELECCIONARON PUBLICACIONES EN INGLÉS Y CASTELLANO DISPONIBLES HASTA ABRIL DE 2023 QUE ANALIZARON EL EJERCICIO FÍSICO COMO UNA POSIBLE INTERVENCIÓN EN PERSONAS EN ALTO RIESGO CLÍNICO DE PSICOSIS, CONTEMPLANDO ESTUDIOS PRIMARIOS OBSERVACIONALES, EXPERIMENTALES Y REVISIONES SISTEMÁTICAS CON INTENCIÓN METANALÍTICA. SE EXCLUYERON ESTUDIOS EN MODELOS ANIMALES. PARA LA INCLUSIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA, SE BUSCÓ EN MEDLINE/PUBMED Y EN LAS PÁGINAS WEB DE LAS PRINCIPALES SOCIEDADES DE PSICOSIS, DE ACUERDO CON EL CRITERIO DE LOS AUTORES DEL ARTÍCULO.

solo 37,8% ofreció intervenciones asociadas con la salud física [27].

En este artículo se describen y analizan los estudios realizados en cuanto a la actividad y el ejercicio físico en personas en alto riesgo clínico de psicosis, desde una perspectiva observacional y experimental. Se incluyen aspectos concernientes a su efectividad, factibilidad y evidencia neurobiológica, comenzando con una revisión del constructo de alto riesgo clínico de psicosis (Recuadro 1).

## RESULTADOS

### DESARROLLO DEL CONSTRUCTO DE ALTO RIESGO CLÍNICO DE PSICOSIS

En 1932, Wilhelm Mayer-Gross introdujo el concepto de “pródromo” en esquizofrenia [28]. Posteriormente, en su obra “Esquizofrenia Incipiente, intento de un análisis de la forma del delirio” publicada en 1958, Klaus Conrad describió la sintomatología inicial de 107 hombres con diagnóstico de esquizofrenia que se encontraban en un lazareto posterior a la Segunda Guerra Mundial [29]. No obstante, se trataría de pacientes en donde el inicio formal de la enfermedad ya habría ocurrido, por lo que escapa de la idea del alto riesgo clínico de psicosis. En la década de 1980, Gerd Huber y la Escuela de Bonn desarrollaron la perspectiva de los síntomas básicos. Esto es, básicos en tanto se acercaban al sustrato “básico” neurobiológico. A partir de estudios de cohorte, identificaron una serie de sutiles alteraciones no psicóticas de la experiencia, observadas hasta 10 años antes del primer episodio psicótico, relativas a las esferas volitiva, afectiva, cognitiva, discursiva y motora [1]. En la década de 1990, el grupo de McGorry desarrolló el concepto de “ultra alto riesgo de psicosis” en el *Early Psychosis Prevention and Intervention Centre* (Melbourne), con el objetivo de intervenir precozmente en el origen de la psicosis [2]. Se distingue del

enfoque clásico de “ultra riesgo de psicosis” por incluir a personas con ciertas características clínicas, y no solo a aquellas que tienen antecedentes genéticos de trastornos psicóticos. El ultra alto riesgo de psicosis se diagnostica en personas con edades entre 14 y 30 años que no han presentado episodios psicóticos francos previos y que muestran:

- 1) Síntomas psicóticos atenuados: síntomas psicóticos subumbrales durante el último año. Es decir, menos severos y menos frecuentes que en un episodio psicótico franco; con transición a psicosis del 24% a dos años.
- 2) Síntomas psicóticos intermitentes: síntomas psicóticos francos durante menos de una semana y con remisión espontánea; con transición a psicosis del 38% a dos años.
- 3) Factores de riesgo: de rasgo (familiar de primer grado con trastorno psicótico o diagnóstico de trastorno esquizotípico de la personalidad) y de estado (síndrome de deterioro, es decir, deterioro significativo en el funcionamiento del último año); con transición a psicosis del 8% a dos años [30].

Para realizar el diagnóstico de estos tres grupos se han realizado distintas escalas. Se asume que algunos pacientes pueden presentar un primer episodio psicótico sin haber transitado por el ultra alto riesgo y que, viceversa, muchos entrarán en el grupo de ultra alto riesgo sin culminar con el diagnóstico formal de esquizofrenia. La estimación de la tasa de conversión a psicosis en distintas poblaciones en ultra alto riesgo no es del todo consistente. Se ha planteado un riesgo de alrededor de 20 veces de desarrollar psicosis al compararse con la población general. Sin embargo, la mayoría de las personas en alto riesgo clínico de psicosis no desarrollarán un trastorno psicótico propiamente tal [31]. Una revisión sistemática con metanálisis que incorporó 27 estudios ( $n = 2\ 500$  participantes en alto riesgo clínico de psicosis) empleando distintas escalas, concluyó un riesgo de transición a psicosis que progresaba desde 18% a los seis meses de seguimiento hasta 36% a los tres años [32].

En 2013, el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su quinta versión [33], incorporó el “síndrome de psicosis atenuada” en la sección “Otro trastorno psicótico especificado” del capítulo “Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos”, similar a los síntomas psicóticos atenuados del ultra alto riesgo, pero sin especificar la edad de ocurrencia. Ello restaría especificado en la predicción de un trastorno psicótico. En su versión revisada de 2022 se mantuvo esta categoría diagnóstica [34].

Aunque el enfoque del ultra alto riesgo de psicosis es el más difundido en la literatura actual, se han estudiado aproximaciones que ponderan esta perspectiva con la de la Escuela de Bonn, y otros que además contemplan marcadores neurofisiológicos y neurocognitivos, con los que potencialmente se conseguiría una predicción más precisa [35,36].

### EVIDENCIA DE LA ACTIVIDAD Y EL EJERCICIO FÍSICO EN ALTO RIESGO CLÍNICO DE PSICOSIS EN ESTUDIOS PRIMARIOS

Damme *et al.* [18] diseñaron un ensayo clínico aleatorizado para medir los efectos del ejercicio físico ( $n = 17$ ) versus no intervención ( $n = 15$ ) en personas en alto riesgo clínico de psicosis sin administrar antipsicóticos a los participantes. La intervención contempló un protocolo de ejercicios de alta intensidad a intervalos, considerando un minuto de ejercicios de mayor intensidad cada 10 minutos, alcanzando los 30 minutos, dos veces a la semana durante tres meses. El grupo con ejercicio físico mostró una mejoría en el estado físico, el desempeño cognitivo y una disminución de la sintomatología psicótica. Conjuntamente, se verificó que este grupo mantuvo volúmenes hipocampales estables y una mayor conectividad en la estructura, mientras que el grupo que no recibió la intervención exhibió una disminución de 3,5% del volumen hipocampal. En la misma línea, otro ensayo clínico aleatorizado piloto abierto conducido por Dean *et al.* [37], aleatorizó a 12 participantes en alto riesgo clínico de psicosis a ejercicio físico moderado (dos veces a la semana al 65% de la capacidad aeróbica máxima o “consumo máximo de oxígeno” por un total de 24 sesiones) o vigoroso (tres veces a la semana al 85% de la capacidad aeróbica máxima en por un total de 36 sesiones) de 15 a 30 minutos. Solo nueve participantes completaron la intervención, por lo que el análisis de datos incluyó a ambas intervenciones en conjunto. Los resultados hallaron una mejoría en el funcionamiento social (tamaño del efecto pequeño a moderado), en la sintomatología positiva (tamaño del efecto moderado a grande) y negativa (tamaño del efecto pequeño a moderado). La intervención tuvo un efecto significativo sobre todas las dimensiones neurocognitivas (memoria de trabajo, aprendizaje verbal y visual, velocidad de procesamiento, atención y razonamiento), pero no sobre la cognición social. A diferencia del grupo de Damme *et al.* [18], los investigadores no observaron cambios en el volumen hipocampal, pero corroboraron un aumento en la conectividad funcional entre hipocampo izquierdo y corteza occipital bilateral.

A nivel neurobiológico, los efectos del ejercicio físico sobre la neurogénesis hipocampal son relevantes, puesto que ha sido una estructura consistentemente involucrada en la fisiopatología de la psicosis [38]. Mittal *et al.* [22] realizaron un estudio transversal en personas en alto riesgo clínico de psicosis, concluyendo que bajos niveles de ejercicio físico tuvieron una correlación moderada y positiva con menores volúmenes del giro parahipocampal derecho ( $r = 0,44$ ) e izquierdo ( $r = 0,51$ ), pero no con el volumen hipocampal. Los autores concluyeron que el ejercicio físico se asocia a la “salud” del lóbulo temporal medial.

Las guías de práctica clínica desarrolladas de manera específica para alto riesgo clínico de psicosis son muy escasas [17,39–41]. La inclusión del ejercicio físico como parte de la terapéutica se resume en la Tabla 1

### BARRERAS Y POSIBILIDADES DE LA INTERVENCIÓN

Desde los hallazgos observados en personas con esquizofrenia, algunos mecanismos psicológicos que explicarían el efecto del ejercicio físico en alto riesgo clínico de psicosis son el impacto sobre la activación conductual, la autoestima y la motivación [43,44]. Deighton *et al.* [24] indicaron que las personas en alto riesgo clínico de psicosis presentan un desempeño físico significativamente menor que los controles sanos. De manera llamativa, pero en línea con lo informado para pacientes con esquizofrenia, de acuerdo con estos resultados los niveles de ejercicio físico no se relacionaron con la sintomatología ni con el funcionamiento, sino que con barreras relativas a la autopercepción. Sormunen *et al.* [11] añaden que las dificultades psicomotoras podrían asociarse a los bajos niveles de actividad física en personas en fases premórbidas de la psicosis. Una complejidad metodológica adicional se relaciona con las particularidades de la población en estudio, ya que se ha reportado que las medidas subjetivas de estado físico (autorreporte) no reflejan necesariamente lo mostrado por las medidas objetivas, como el índice de masa corporal y la capacidad aeróbica máxima. Por esta razón, el estudio de las barreras sería incluso más complejo. Damme *et al.* [19] refieren que esta discrepancia se explica posiblemente por características clínicas de las personas en alto riesgo clínico de psicosis que distorsionan la autopercepción del estado físico, tales como las experiencias psicóticas. Asimismo, la dimensión motivacional se encuentra reducida en comparación a los controles sanos. Concordantemente, Newberry *et al.* [20], a partir de los resultados de un estudio transversal (51 en alto riesgo clínico de psicosis y 37 controles sanos), destacan que la disminución en la frecuencia de ejercicio físico se relaciona con barreras motivacionales. Por tanto, la evidencia disponible sugiere que las principales barreras para la instauración del ejercicio físico desde el punto de vista de los participantes son las dificultades psicomotoras, la percepción alterada del propio estado físico y la falta de motivación.

Firth *et al.* [21] realizaron una serie de recomendaciones para mejorar la adherencia y el éxito de la prescripción de ejercicio físico en personas en alto riesgo clínico de psicosis. Puntualizan

**Table 1.** Inclusión del ejercicio físico en las guías de práctica clínica de alto riesgo clínico de psicosis.

Guía de práctica clínica	País	Intervención en actividad y ejercicio físico	Descripción de la intervención
<i>Canadian Treatment Guidelines for Individuals at Clinical High Risk of Psychosis</i> [17]	Canadá	No se propone	No se propone
<sup>a</sup> <i>Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis</i> [39]	Australia	Sugiere evaluar el nivel de ejercicio físico en la exploración clínica, así como educar en torno al ejercicio físico como intervención cuando se inicia el tratamiento antipsicótico.	No se propone
<sup>b</sup> <i>Implementing the Early Intervention in Psychosis Access and Waiting Time Standard: Guidance</i> [42]	Reino Unido	Debería ofrecerse un programa de ejercicio físico a las personas con psicosis, especialmente si utilizan antipsicóticos (sin recomendaciones específicas para personas en alto riesgo clínico de psicosis).	No se propone
<sup>a</sup> <i>International Clinical Practice Guidelines for Early Psychosis</i> [40]	Multinacional	No se propone	No se propone
<i>EPA Guidance on the Early Intervention in Clinical High Risk States of Psychoses</i> [41]	Multinacional	No se propone	No se propone

EPA: European Psychiatric Association.

<sup>a</sup>Estas guías de práctica clínica están enfocada en estadios tempranos de la psicosis y no en personas en alto riesgo clínico de psicosis.

<sup>b</sup>Esta guía de práctica clínica está enfocada en estadios tempranos de la psicosis y no en personas en alto riesgo clínico de psicosis, pero indica que sus recomendaciones son relevantes para este grupo.

Fuente: elaborada por los autores.

que deben indicarse pautas flexibles e individualizadas, considerando las preferencias del paciente. Asimismo, los beneficios físicos, psicológicos y cognitivos de la intervención, pueden obtenerse con distintas modalidades como los deportes grupales, el entrenamiento de resistencia y los ejercicios aeróbicos. La prescripción debería realizarse por profesionales del ejercicio físico y no de la salud mental, ya que se ha demostrado que al involucrar a profesionales del área se consigue mayor adherencia y mejores resultados. Finalmente, debe contemplarse una planificación prolongada, ya que los beneficios a largo plazo se asocian a la práctica sostenida de ejercicio físico [45] (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico del alto riesgo clínico de psicosis supone un desafío clínico, ya que la sintomatología que considera el constructo es variable y no siempre franca. El paradigma ha sido criticado por incluir a un alto número de falsos positivos, correspondientes a personas con trastornos por uso de sustancias, depresivos y ansiosos con experiencias psicóticas [46]. Asimismo, la transición a un trastorno psicótico es variable entre estudios, por lo que el establecer un pronóstico con un paciente determinado es complejo. Pese a ello, se trata de un constructo que ha otorgado un valor predictivo significativo a un campo específico de la psiquiatría, comparable con el de disciplinas como la cardiología y la neurología, sobre todo cuando se complementa con otras variables sociodemográficas [47]. Independientemente de la posibilidad de ofrecer un diagnóstico de certeza a un paciente, la decisión clínica sobre la terapia de los pacientes en alto riesgo clínico de psicosis es un área controvertida, pero el ejercicio físico parece una indicación a considerar.

El ejercicio físico, un recurso inespecífico que promueve la salud mental global, surge como una alternativa plausible en personas con alto riesgo clínico de psicosis, desde el punto de vista de una factibilidad y una buena tolerancia probadas en ensayos clínicos piloto [18,37]. Aunque existen intervenciones recomendadas por las guías de práctica clínica, tales como el uso de antipsicóticos, sus efectos adversos y la carga subjetiva asociada, cuestiona su uso, limitando el número de intervenciones disponibles.

La *Canadian Treatment Guidelines for Individuals at Clinical High Risk of Psychosis* [17] de 2017, basada en las guías del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido)* y de la *European Psychiatric Association* [17], sugiere la inclusión de terapia cognitivo-conductual y antipsicóticos de segunda generación en dosis baja en pacientes en alto riesgo clínico de psicosis, con un grado de recomendación D, a saber, evidencia provista por reportes o series de caso y opinión de expertos. Aunque la guía no sugiere el ejercicio físico como parte de las intervenciones, recomienda realizar acciones para evitar el desarrollo o la persistencia de déficits funcionales, entre las que creemos que puede insertarse el ejercicio. Probablemente, la exclusión del ejercicio físico dentro de las escasas recomendaciones vertidas dice relación con la falta de investigación al respecto. En efecto, en esta revisión solo se encontraron dos ensayos clínicos aleatorizados que analizaron la intervención. Entre las guías clínicas disponibles que abordaran específicamente los estadios de alto riesgo clínico de psicosis, solo se encontraron dos [17,41], pero en ninguna se menciona el ejercicio físico como una posibilidad factible de implementar. Sin embargo, el ejercicio físico es una intervención que merece estudio e implementación, debido a la gran cantidad de evidencia que verifica su eficacia en otros trastornos mentales (por ejemplo, trastornos afectivos y

**Table 2.** Resumen de estudios clínicos primarios que analizan la relación entre ejercicio físico y variables clínicas y neurobiológicas en personas en alto riesgo clínico de psicosis.

Estudio (país)	Diseño metodológico	Participantes	Intervención	Resultados clínicos	Resultados neurobiológicos
22 (Estados Unidos) [22]	Observacional	29 participantes en alto riesgo clínico de psicosis y 27 controles sanos.	Sin intervención	Los participantes en alto riesgo clínico de psicosis tuvieron mayor sedentarismo.	Los participantes en alto riesgo clínico de psicosis mostraron un volumen temporal medial menor, con una correlación moderada con el ejercicio físico.
24 (Canadá) [24]	Observacional	40 participantes en alto riesgo clínico de psicosis y 40 controles sanos.	Sin intervención	Los participantes en alto riesgo clínico de psicosis exhibieron menores niveles de actividades al aire libre y entrenamiento físico; estos niveles no se relacionaron con los síntomas clínicos ni con el funcionamiento. Este grupo mostró mayores barreras para realizar ejercicio físico, relacionadas con la autopercepción.	No explorado
37 (Estados Unidos) [37]	Experimental (ensayo clínico aleatorizado)	12 participantes en alto riesgo clínico de psicosis.	Ejercicio físico moderado (24 sesiones) o vigoroso (36 sesiones)	Mejoría en el funcionamiento social, en la sintomatología psicótica y en la neurocognición.	Aumento en la conectividad funcional entre hipocampo y corteza occipital.
20 (Estados Unidos) [20]	Observacional	51 participantes en alto riesgo clínico de psicosis y 37 controles sanos.	Sin intervención	Los participantes en alto riesgo clínico de psicosis exhibieron menor actividad física y más barreras para su ejecución, relacionadas con la motivación. Hubo una correlación negativa entre la percepción del estado físico y la sintomatología negativa y desorganización.	No explorado
19 (Estados Unidos) [19]	Observacional	40 participantes en alto riesgo clínico de psicosis y 40 controles sanos.	Sin intervención	Los participantes en alto riesgo clínico de psicosis mostraron un mayor índice de masa corporal y una menor capacidad aeróbica máxima.	No explorado
18 (Estados Unidos) [18]	Experimental (ensayo clínico aleatorizado)	32 participantes en alto riesgo clínico de psicosis.	Ejercicio físico de alta intensidad, dos veces a la semana por tres meses.	El grupo intervención exhibió una mejoría en el desempeño cognitivo y una disminución de la sintomatología psicótica.	Mantenimiento del volumen hipocampal y aumento en su conectividad.

Fuente: elaborada por los autores, según las referencias [18–20,22,24,37].

traumáticos) y, de manera más próxima, en el espectro de la esquizofrenia.

Los resultados de Mittal *et al.* [22] deben evaluarse con cautela, ya que no puede establecerse una línea causal debido al diseño del estudio. Estos señalan una correlación significativa entre la baja actividad física y un menor volumen parahipocampal. Los autores no verificaron que el nivel de actividad física se correlacionara significativamente con los volúmenes hipocampales. Hinney *et al.* [14] realizaron un metanálisis para comparar el

volumen hipocampal derecho e izquierdo de personas en alto riesgo clínico de psicosis que desarrollaron psicosis con aquellos que no la presentaron, sin encontrar que el volumen de esta estructura fuera un biomarcador relacionado con el riesgo de transición. También es importante destacar que la existencia de neurogénesis hipocampal en humano adultos es aún materia de discusión. Ha sido cuestionada a nivel de estudios inmunohistoquímicos, que señalan un aumento volumétrico a expensa de células gliales [48].

Aunque la gran proporción de las personas en alto riesgo clínico de psicosis no desarrollarán un trastorno psicótico, solo una minoría de este grupo estará libre de presentar algún trastorno psiquiátrico durante su vida [21]. Es decir, se encuentran en un riesgo aumentado de desarrollar una gama de condiciones psiquiátricas, incluyendo desórdenes afectivos y ansiosos. En consideración de aquello, podría teorizarse que el ejercicio físico como intervención inespecífica tiene un impacto positivo independiente del desarrollo subsecuente de psicosis, por lo que su incorporación sistemática dentro de los planes de intervención sería beneficiosa en la terapéutica y eventualmente en la prevención [49]. Su inclusión puede ser paralela a la prescripción de fármacos antipsicóticos, así como lo recomiendan algunas guías de práctica clínica.

Si bien todos los estudios incorporados comparten los conceptos sustanciales del alto riesgo clínico de psicosis, esto es personas jóvenes con síntomas psicóticos de inicio reciente y tiempo limitado, que eventualmente pueden presentar además un riesgo genético, pero que no cumplen con los criterios de un trastorno psicótico; existe cierta heterogeneidad explicada por los distintos criterios utilizados, lo que dificulta su comparación. Asimismo, se han conducido muy pocos ensayos clínicos aleatorizados, diseño de elección para estudiar una intervención, considerando tamaños de muestra reducidos.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión analizan las asociaciones entre el ejercicio físico y características clínicas y psicológicas en las personas en alto riesgo clínico de psicosis, pero desde un punto de vista observacional, ya que solo existen dos estudios experimentales que ensayaron el ejercicio físico como una intervención. Solo tres estudios incluidos indagaron en el impacto neurobiológico en este grupo, mediante técnicas de neuroimagen funcional. Sugerimos la ejecución de ensayos clínicos con tamaños muestrales mayores que analicen el efecto de la actividad y el ejercicio físico sobre la sintomatología del alto riesgo clínico de psicosis con periodos de seguimiento mayores, proponiendo la evaluación de desenlaces como la conversión a psicosis y los efectos específicos sobre las regiones cerebrales de interés, es decir aquellas involucradas en la fisiopatología de la psicosis. De forma simultánea, deberían establecerse estudios de cohorte prospectiva para evaluar a mediano y largo plazo el efecto de la exposición a la actividad y el ejercicio físico sobre la transición a psicosis, considerando distintas modalidades de intervención y características de la población a estudiar. La investigación básica ha señalado la susceptibilidad neuroplástica del hipocampo ante el ejercicio físico, así como su participación en la fisiopatología de la psicosis en estudios con personas con esquizofrenia.

## IMPLICANCIAS PARA LA PRÁCTICA

Desde la evidencia clínica, el ejercicio físico es una intervención que ha demostrado ser bien tolerada, factible y que no reviste una inversión económica significativa en personas en alto riesgo de psicosis, en donde además se ha asociado a una mejoría en el estado físico, el desempeño cognitivo y social, la autoestima y la

motivación, así como con una disminución de la sintomatología positiva y negativa. De manera más incipiente, la intervención se ha relacionado con un aumento en la conectividad funcional hipocampal. Los estudios experimentales incluidos en esta revisión ensayaron ejercicios físicos del tipo aeróbico, con una frecuencia de alrededor de tres veces por semana con una duración máxima de 30 minutos cada sesión. Sobre la base de estos resultados, sugerimos que el ejercicio físico aeróbico, en condiciones de frecuencia y duración similares a las estudiadas, pueda indicarse en conjunto a las intervenciones recomendadas por las guías de práctica clínica. Esto, como una alternativa terapéutica dentro de la escasa suma de intervenciones disponibles para las personas en alto riesgo clínico de psicosis.

## Notas

### Autoría

Todos los autores contribuyeron en la planificación y escritura del manuscrito original. MAR y MAb realizaron la Introducción, Desarrollo del constructo de alto riesgo clínico de psicosis y Evidencia de la actividad y el ejercicio físico en alto riesgo clínico de psicosis en estudios primarios. MAR, MAb, HP y RN realizaron la Tabla 1, los apartados Barreras y posibilidades de la intervención y Discusión.

### Conflictos de intereses

Los autores completaron la declaración de conflictos de interés de ICMJE y declararon que no recibieron fondos por la realización de este artículo; no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado en los últimos tres años y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo. Los formularios se pueden solicitar contactando al autor responsable.

### Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes externas de financiamiento.

### Aspectos éticos

Este estudio no requirió la evaluación por parte de un comité ético-científico, debido a que trabajó sobre fuentes secundarias.

### Origen y arbitraje

No solicitado. Con revisión externa por cuatro pares revisores, a doble ciego.

### Idioma del envío

Español

## Referencias

1. Huber G. The concept of substrate-close basic symptoms and its significance for the theory and therapy of schizophrenic diseases. *Nervenarzt*. 1983;54: 23–32.

2. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The “close-in” or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull.* 2003;29: 771–90. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007046>
3. Luna LP, Radua J, Fortea L, Sugranyes G, Fortea A, Fusar-Poli P, et al. A systematic review and meta-analysis of structural and functional brain alterations in individuals with genetic and clinical high-risk for psychosis and bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022;117: 110540. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110540>
4. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, Bloomfield MAP, Bhattacharyya S, Allen P, et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry.* 2013;74: 106–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.017>
5. Brunner G, Gajwani R, Gross J, Gumley AI, Krishnadas R, Lawrie SM, et al. Hippocampal structural alterations in early-stage psychosis: Specificity and relationship to clinical outcomes. *Neuroimage Clin.* 2022;35. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103087>
6. Kindler J, Schultze-Lutter F, Hauf M, Dierks T, Federspiel A, Walther S, et al. Increased Striatal and Reduced Prefrontal Cerebral Blood Flow in Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull.* 2018;44: 182–192. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx070>
7. Oliver D, Davies C, Zelaya F, Selvaggi P, De Micheli A, Catalan A, et al. Parsing neurobiological heterogeneity of the clinical high-risk state for psychosis: A pseudo-continuous arterial spin labelling study. *Front Psychiatry.* 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1092213>
8. Lodge DJ, Grace AA. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32: 507–13. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.05.001>
9. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25 Suppl 3: 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
10. Ziebart C, Bobos P, MacDermid JC, Furtado R, Sobczak DJ, Doering M. The efficacy and safety of exercise and physical activity on psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.807140>
11. Sormunen E, Saarinen MM, Salokangas RKR, Telama R, Hutri-Kähönen N, Tammelin T, et al. Effects of childhood and adolescence physical activity patterns on psychosis risk—a general population cohort study. *NPJ Schizophr.* 2017;3. <https://doi.org/10.1038/s41537-016-0007-z>
12. Keskinen E, Marttila R, Koivumaa-Honkanen H, Moilanen K, Keinänen-Kiukaanniemi S, Timonen M, et al. Search for protective factors for psychosis - a population-based sample with special interest in unaffected individuals with parental psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2018;12: 869–878. <https://doi.org/10.1111/eip.12380>
13. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108: 3017–22. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
14. Hinney B, Walter A, Aghlmandi S, Andreou C, Borgwardt S. Does Hippocampal Volume Predict Transition to Psychosis in A High-Risk Group? A Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.614659>
15. Liu CC, Demjaha A. Antipsychotic interventions in prodromal psychosis: safety issues. *CNS Drugs.* 2013;27: 197–205. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0046-1>
16. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res.* 2013;149: 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.004>
17. Addington J, Addington D, Abidi S, Raedler T, Remington G. Canadian Treatment Guidelines for Individuals at Clinical High Risk of Psychosis. *Can J Psychiatry.* 2017;62: 656–661. <https://doi.org/10.1177/0706743717719895>
18. Damme KSF, Gupta T, Ristanovic I, Kimhy D, Bryan AD, Mittal VA. Exercise Intervention in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: Benefits to Fitness, Symptoms, Hippocampal Volumes, and Functional Connectivity. *Schizophr Bull.* 2022;48: 1394–1405. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac084>
19. Damme KSF, Sloan RP, Bartels MN, Ozsan A, Ospina LH, Kimhy D, et al. Psychosis risk individuals show poor fitness and discrepancies with objective and subjective measures. *Sci Rep.* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89301-5>
20. Newberry RE, Dean DJ, Sayyah MD, Mittal VA. What prevents youth at clinical high risk for psychosis from engaging in physical activity? An examination of the barriers to physical activity. *Schizophr Res.* 2018;201: 400–405. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.011>
21. Firth J, Schuch F, Mittal VA. Using exercise to protect physical and mental health in youth at risk for psychosis. *Res Psychother.* 2020;23. <https://doi.org/10.4081/ripppo.2020.433>
22. Mittal VA, Gupta T, Orr JM, Pelletier-Baldelli A, Dean DJ, Lunsford-Avery JR, et al. Physical activity level and medial temporal health in youth at ultra high-risk for psychosis. *J Abnorm Psychol.* 2013;122: 1101–10. <https://doi.org/10.1037/a0034085>
23. Provenzani U, De Micheli A, Damiani S, Oliver D, Brondino N, Fusar-Poli P. Physical Health in Clinical High Risk for Psychosis Individuals: A Cross-Sectional Study. *Brain Sci.* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/brainsci13010128>
24. Deighton S, Addington J. Exercise practices in individuals at clinical high risk of developing psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2015;9: 284–91. <https://doi.org/10.1111/eip.12107>
25. Schuch FB, Vancampfort D. Physical activity, exercise, and mental disorders: it is time to move on. *Trends Psychiatry Psychother.* 2021;43: 177–184. <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0237>
26. Carney R, Bradshaw T, Yung AR. Monitoring of physical health in services for young people at ultra-high risk of psychosis. *Early Interv Psychiatry.* 2018;12: 153–159. <https://doi.org/10.1111/eip.12288>
27. Salazar de Pablo G, Estradé A, Cutroni M, Andlauer O, Fusar-Poli P. Establishing a clinical service to prevent psychosis: What, how and when? Systematic review. *Transl Psychiatry.* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01165-x>
28. Mayer-Gross W. Die Klinik der Schizophrenie. In: Bunke O, editor. *Handbuch der Geisteskrankheiten.* Berlin: Springer; 1932.
29. Conrad K. Esquizofrenia incipiente: Intento de un análisis de la forma del delirio. Ávila: Alhambra; 1963.
30. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, et al. Prevention of Psychosis: Advances in Detection, Prognosis, and Intervention. *JAMA Psychiatry.* 2020;77: 755–765. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4779>
31. Cioffi F, Breitmeyer BG, Ögmen H, Davis C, Kim J, Watson JB, et al. Consciousness and emotion: ERP modulation and attentive vs. pre-attentive elaboration of emotional facial expressions by backward masking. Currie G, Musgrave A, editors. *Trends Cogn Sci.* 2007;33. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.06.009>
32. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition

- outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69: 220–9. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472>
33. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington; 2013.
  34. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington; 2022. <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787> <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
  35. Miret S, Fatjó-Vilas M, Peralta V, Fañanás L. Basic symptoms in schizophrenia, their clinical study and relevance in research. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9: 111–22. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.10.007>
  36. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*. 2013;70: 107–20. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.269>
  37. Dean DJ, Bryan AD, Newberry R, Gupta T, Carol E, Mittal VA. A Supervised Exercise Intervention for Youth at Risk for Psychosis: An Open-Label Pilot Study. *J Clin Psychiatry*. 2017;78: e1167–e1173. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11365>
  38. Kimhy D, Vakhrusheva J, Bartels MN, Armstrong HF, Ballon JS, Khan S, et al. The Impact of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurocognition in Individuals With Schizophrenia: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. *Schizophr Bull*. 2015;41: 859–68. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv022>
  39. The National Centre of Excellence in Youth Mental Health. *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis* [Internet]. Melbourne; 2016.
  40. International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2005;48: s120–4. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.48.s120>
  41. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, Riecher-Rössler A, et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*. 2015;30: 388–404. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.01.013>
  42. National Institute for Health and Care Excellence. *Implementing the Early Intervention in Psychosis Access and Waiting Time Standard: Guidance* [Internet]. London; 2016.
  43. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2016;42: 588–99. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv164>
  44. Vancampfort D, Probst M, Sweers K, Maurissen K, Knapen J, De Hert M. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123: 423–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01666.x>
  45. Firth J, Carney R, French P, Elliott R, Cotter J, Yung AR. Long-term maintenance and effects of exercise in early psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2018;12: 578–585. <https://doi.org/10.1111/eip.12365>
  46. van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry*. 2017;16: 200–206. <https://doi.org/10.1002/wps.20423>
  47. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Davies C, Bonoldi I, Reilly T, et al. Development and Validation of a Clinically Based Risk Calculator for the Transdiagnostic Prediction of Psychosis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74: 493–500. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0284>
  48. Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, Kril JJ, Sutherland GT. Human adult neurogenesis across the ages: An immunohistochemical study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42: 621–638. <https://doi.org/10.1111/nan.12337>
  49. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M, Firth J, Veronese N, Solmi M, et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH) *Eur Psychiatry*. 2018;54. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.004>

# Physical exercise as an intervention in people at clinical high-risk for psychosis: A narrative review

## Abstract

The concept of clinical high risk for psychosis has favored research in the neurobiology of the stages prior to psychosis, as well as in preventive interventions. This group is made up of young people with: (1) psychotic symptoms of less intensity or less frequency during a brief time or having genetic history of psychotic disorders associated to a significant deterioration in functioning. The few existing interventions for this population have a low level of evidence. Physical activity and exercise have been shown to be part of the therapy for multiple psychiatric disorders, while a sedentary lifestyle would be a factor that favors psychosis. Indeed, people in clinical high risk for psychosis present a worse physical condition associated with a greater sedentary lifestyle and unhealthy habits. It has been proposed that exercise generates a positive biological effect on the hippocampus and surrounding areas, regions that would be involved in the pathophysiology of psychosis. Some experimental studies have shown a decrease in psychotic symptoms in patients with clinical high risk for psychosis who have followed physical exercise guidelines, as well as morphofunctional changes in brain structures. Although there are barriers to the implementation of this intervention, it is safe and feasible. It is necessary to conduct a greater number of experimental studies on a larger scale to measure its efficacy, generating scientific evidence that will eventually allow physical exercise to be included in clinical practice guidelines as a systematic recommendation for clinical high risk for psychosis.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.