



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE MANEJO FARMACOLÓGICO
DEL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO EN ESQUIZOFRENIA**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Especialidades Médicas en Psiquiatría para optar por el grado y
título de Especialista en Psiquiatría**

**Autor:
Dr. Róger Ramírez Pérez.**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
2016**

DEDICATORIA

A Jessica, quien ha sido un pilar constante de apoyo y comprensión.

A Mathías y Emilia, todo lo bueno y bendito de esta y mil vidas, se dibuja en sus sonrisas.
Perdón por las horas sacrificadas de juegos.

A Marta, tu ejemplo y esfuerzo han sido las bases de todo impulso que haya necesitado en mi vida.

A Róger, quien ha sido más que un padre, un amigo verdadero y leal.

A David, un hermano noble y fiel.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la Dra. Myleen Madrigal Solano, invaluable ejemplo de inspiración y motivación.

A la Dra, Sadie Morgan Ash y al Dr. Felipe Donato Acuña, amigos que con su consejo y apoyo ayudaron a consolidar este trabajo.

Al Dr, Álvaro Hernández Villalobos, por su apoyo y motivación para iniciar este camino.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas en Psiquiatría para optar por el grado y título de
Especialidades en Psiquiatría

Dra. Myleen Madrigal Solano
Directora de Tesis

Dra. Carolina Montoya Brenes
Directora Programa de Posgrado
en Psiquiatría.

Dra. Sadie Morgan Asch
Asesora de Tesis

Dr. Felipe Donato Acuña
Asesor de Tesis

Dr. Róger Ramírez Pérez.
Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Resumen	1
Lista de Abreviaturas	2
Capítulo I	3
Introducción.....	4
Capítulo II	7
Antecedentes.....	8
Definición y Planteamiento del problema.....	11
Objetivo General.....	11
Objetivos Secundarios.....	11
Capítulo III	12
Marco Metodológico.....	13
Materiales y Métodos.....	13
Capítulo IV	14
Marco Teórico.....	15
Antecedentes.....	15
Definición Esquizofrenia.....	16
Evolución del concepto de esquizofrenia.....	17
Epidemiología.....	21
Síntomatología y Evolución diagnóstica.....	22
Factores que intervienen en la etiología de la esquizofrenia.....	26
Fase Prodrómica.....	37
Primer Episodio Psicótico.....	38
Capítulo V	44
Análisis.....	45
Manejo Farmacológico del Primer Episodio Psicótico.....	45
Escogencia del Fármaco Antipsicótico.....	52
Dosificación del Antipsicótico.....	55
Periodo de Respuesta al medicamento antipsicótico.....	57
Riesgo de Recaída.....	58
Predictores del curso de tratamiento farmacológico en pacientes con primer episodio psicótico en esquizofrenia.....	59
Fundamentos y Pruebas No Estándar de tratamientos de primera línea para el manejo del primer episodio psicótico de la esquizofrenia.....	60
Terapia de Combinación de Antipsicóticos.....	61
Antipsicóticos Inyectables de Acción Prolongada.....	62
Uso de Clozapina en pacientes con primer episodio psicótico.....	64
Conclusiones	66
Recomendaciones	68
Bibliografía	70

Resumen

La esquizofrenia es un trastorno mental de carácter psicótico, crónico y grave, que se caracteriza por la ruptura de la relación del sujeto con el mundo exterior y una marcada regresión que clínicamente se manifiesta por ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente alterado o catatónico y síntomas negativos. La esquizofrenia es considerada un problema de salud pública de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Hoy se sabe que de iniciarse el tratamiento farmacológico de manera oportuna y precoz, se podría reducir la fase psicótica sintomática, lo que mejoraría los resultados del tratamiento a largo plazo.

El tratamiento de la esquizofrenia se divide según los estadios o fases del trastorno en: fase pre-psicótica o prodrómica, en primer episodio psicótico, esquizofrenia persistente o recurrente (incluyendo prevención y tratamiento de las recaídas), terapia de mantenimiento y el tratamiento de la esquizofrenia refractaria.

El tratamiento del primer episodio psicótico (PEP) incluye: mejor educación acerca de la salud mental y mayor capacitación en los servicios de salud de primer nivel. En pacientes nunca tratados con antipsicóticos se recomienda iniciar el fármaco a la mitad de la dosis terapéutica. Los antipsicóticos se indican tratando de disminuir el riesgo de síntomas extrapiramidales a corto y largo plazo.

Hay una falta de evidencia que sugiere que una clase de fármacos antipsicóticos sean más eficaces que otra. Tal decisión se basaría principalmente por el perfil probable de efectos secundarios, y aquellos factores o variables específicas de cada paciente. Desde esa perspectiva, y sin ser claramente concluyente, gran cantidad de autores parecen recomendar los antipsicóticos atípicos basados en el hecho de su mejor tolerabilidad.

LISTA DE ABREVIATURAS

PEP	Primer Episodio Psicótico
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
APA	American Psychiatry Association
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
SPECT	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Simples
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
CIE-10	Décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades
OMS	Organización Mundial de la Salud
(AIAP)	Antipsicóticos Inyectables de Acción Prolongada
FDA	Food and Drugs Administration

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En el panorama epidemiológico, el Banco Mundial calcula que los trastornos neurológicos y psiquiátricos contribuyen con el 12 % del costo total de las enfermedades médicas, y según la OMS con el 20% (Murray, 1996).

En la actualidad mundial aproximadamente 450 millones de personas padecen un trastorno mental o del comportamiento, pero sólo una minoría tiene acceso al tratamiento más elemental.

En los países en vías de desarrollo, la mayoría de personas con padecimientos psiquiátricos graves (entre esos la esquizofrenia), deben afrontar individualmente sus cargas y obligaciones personales, por lo que a muchas de estas personas, sus enfermedades las convierten en víctimas y en objetos de estigmatización y de discriminación (OMS, 2012).

De acuerdo a datos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la carga de morbilidad de las enfermedades mentales y su gasto en salud, establecen una relación desproporcionada, ya que se calcula que los trastornos mentales y del comportamiento (TMC) llegan a representar un 12 % de la carga de morbilidad del mundo, no obstante, el presupuesto destinado para la salud mental de la mayoría de los países llega a representar no más de 1% del gasto total destinado a salud. Es relativamente frecuente, que los planes de salud o de seguros no lleguen a cubrir los trastornos mentales y de conducta en la misma medida que otras enfermedades (OMS, 2012).

Las enfermedades mentales se consolidan cada vez más como los trastornos más frecuentes en los países en vías de desarrollo, relacionado a problemas persistentes como la pobreza, violencia social, conflictos y cambios demográficos, que tienden a consolidar una demanda de los

servicios de salud mental y consecuentemente un gran impacto económico en los costos de los servicios de Salud Mental.

Los trastornos psicóticos, en particular la esquizofrenia, son los trastornos más incapacitantes dentro del espectro de enfermedades mentales. La mayoría de individuos que sufren de esquizofrenia, tienen pobres resultados a largo término, que resulta en un alto costo y sufrimiento a nivel personal y social. Es precisamente en la década de los 90 en la cual comienza a florecer el término calidad de vida, se perfecciona una definición anterior que la enunciaba como "el vivir con (la enfermedad)" y "a pesar de las limitaciones que ... (impone la enfermedad)," se realizaban entonces una serie de acciones de salud dirigidas a que "el tiempo por vivir, sea lo mejor posible"; sin embargo, la OMS define la calidad de vida como "estado de bienestar resultante del equilibrio biopsicosocial" y partiendo de esta definición se debe valorar al enfermo esquizofrénico en su marco referencial (OMS, 2010).

La esquizofrenia está considerada como uno de los trastornos más graves y complejos en el ámbito de la psicopatología. Se caracteriza por presentar un cuadro devastador, de evolución rápida y peor pronóstico. Es un tipo de enfermedad deteriorante que se genera produciendo un alto grado de sufrimiento a las personas que la padecen y a sus familiares. La esquizofrenia es considerada un problema de salud pública de acuerdo con la OMS, para el inicio del siglo XXI, 45 millones de personas mayores de 15 años habían padecido algún tipo de cuadro esquizofrenicoide y 25 millones tenían diagnóstico establecido de esquizofrenia; este diagnóstico representa cerca del 50% de todas las hospitalizaciones psiquiátricas a nivel mundial (OMS, 2012).

La gravedad de este trastorno es un problema serio que se debe analizar, investigar e intentar prevenir, en un esfuerzo por mejorar los resultados a largo término para individuos con

esquizofrenia, las investigaciones se han venido centrando en procesos de identificación e intervención para psicosis.

El tratamiento de la esquizofrenia se divide según los estadios o fases del trastorno en fase prepsicótica o prodrómica, en primer episodio psicótico, esquizofrenia persistente o recurrente, terapia de mantenimiento y el tratamiento de la esquizofrenia refractaria (Bermeo-Méndez, 2014).

El propósito de esta revisión es el análisis de la literatura en relación con el manejo farmacológico en el primer episodio psicótico.

CAPÍTULO II
GENERALIDADES

2. ANTECEDENTES, JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

La historia de la esquizofrenia se desarrolla paralelamente a la historia de la Psiquiatría. Corresponde a figuras como Emil Kraepelin, Eugen Bleuler, Benedict A. Morel y Karl Luwig Kahlbaum las primeras y profundas descripciones de las manifestaciones clínicas de esta afección aceptadas hasta hoy y enriquecidas por otros estudiosos, entre los que por solo citar algunos mencionaremos a: Adolf Meyer, Harry Stack Sullivan, Gabriel Langfeldt, Kurt Schnider y Karl Jasper, todos de una forma u otra han intentado definir criterios diagnósticos para la esquizofrenia, existiendo hoy día aproximadamente una decena de patrones para estos criterios (Sotolongo, 2004).

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica y recurrente, con una prevalencia mundial durante la vida de alrededor del 1% independientemente de la cultura, la clase social y el grupo étnico. La esquizofrenia se caracteriza por síntomas positivos como alucinaciones, delirios y pensamientos confusos; y síntomas negativos como apatía, pobreza del lenguaje e interrupción de las actividades sociales (Marshall, 2011).

La cantidad de investigaciones realizadas sobre el síndrome clínico denominado esquizofrenia, ha sido ingente durante las últimas décadas. Tales investigaciones responden a muy diversos enfoques científicos (neurobiológico, genético, farmacológico, neuroquímico, inmunológico, neuropatológico, epidemiológico, cognitivo, conductual, social, etc.). Esta heterogeneidad de planteamientos, explica los muy diversos y con frecuencia contradictorios resultados a que han

dado lugar. Pese a ello, su etiología y fisiopatología apenas han sido aclaradas. La historia de la investigación de la Esquizofrenia está llena de pasos en falso y teorías abandonadas. Incluso en la actualidad, a pesar de las numerosas publicaciones anuales que se realizan son pocas las que aportan datos relevantes.

En buena medida, ha contribuido a ello el espectacular avance tecnológico del que actualmente se vale la neurociencia. Los estudios realizados a esta entidad han sido dirigidos generalmente a sus relaciones con la distribución geográfica, expresión en los patrones de reproducción, densidad de población, comorbilidad médica, asociación al suicidio, consumo y abuso de alcohol y otras sustancias, así como factores de riesgo. Más modernamente se exploran los aspectos: genéticos, bioquímicos, moleculares, proteicos, enzimáticos, neuroinmunológicos y neuroendocrinos, también se profundiza en los hallazgos del comportamiento humoral, los anatomopatológicos e imageneológicos (Sotolongo, 2004).

Tanto la esquizofrenia, como otros trastornos psicóticos r elacionados, pueden alterar significativamente el desarrollo educacional y social de los individuos que lo padecen, por lo que en consecuencia, una detección temprana y tratamiento oportuno y adecuado pueden modificar los resultados a largo plazo. No hay duda clínica de que un consenso muy importante es un adecuado tratamiento psicofarmacológico, que resulta en una adecuada condición de partida para otros abordajes. La investigación de su etiopatogenia, prevención, tratamiento y rehabilitación es una prioridad dado la gravedad de las consecuencias para quienes la padecen y las personas de su entorno.

A pesar de la complejidad del cuadro clínico que dificulta la realización de un diagnóstico correcto de este trastorno, la atención debería estar prioritariamente dirigida al momento en que se desencadena la primera manifestación clínica de la enfermedad. Por esto, desde hace muchos

años, uno de los principales objetivos y centro de debate en nuestros días en la comunidad científica, es lograr alcanzar una detección precoz de los síntomas iniciales para poner en práctica las acciones terapéuticas necesarias a fin de evitar o amortiguar el desencadenamiento manifiesto de la enfermedad.

La medicación antipsicótica se ha visto en ese sentido como un prerequisite para otras formas de intervención. Actualmente existe evidencia clínica suficiente que avala la importancia de las intervenciones en fases iniciales de la esquizofrenia, ya que los procesos de deterioro son más susceptibles de revertir con intervenciones, tanto farmacológicas como psicológicas al comienzo de la enfermedad, evidenciándose que conforme se interviene en etapas más tempranas, mejora el pronóstico de la enfermedad (Gardner, 2015).

El primer episodio psicótico es una condición que requiere mayor estudio, dado que puede haber muchas causas secundarias de tal sintomatología y, en ocasiones se pueden formular impresiones diagnósticas erróneas de esquizofrenia (Nicolini, 2009). El concepto de primer episodio psicótico presenta una serie de controversias en cuanto a presentación clínica, formas de inicio y contexto de cada paciente. Así pues, cuando se habla de primer episodio psicótico, no se refiere siempre a un grupo homogéneo de personas. Durante los últimos años, las intervenciones terapéuticas tempranas en el manejo del primer episodio psicótico (PEP) de la esquizofrenia, han motivado que tanto clínicos como investigadores realicen estudios que establezcan una relación entre un periodo de larga duración de un PEP, previa a iniciar tratamiento y un pobre resultado terapéutico (Taylor, 2012).

Con el presente estudio, se pretende realizar una revisión bibliográfica que abarque y contemple las recomendaciones terapéuticas de abordaje farmacológico del primer episodio psicótico de la esquizofrenia, ya que una óptima selección de tratamiento antipsicótico, dosis y

monitoreo, constituyen un rol importante en el manejo de la enfermedad y eventualmente en el resultado y evolución de tal patología.

Asimismo, esta investigación procura aportar apoyo y recurso teórico a médicos psiquiatras y residentes médicos de dicha especialidad al momento de valorar la posibilidad de tomar decisiones con respecto a la escogencia del psicofármaco más adecuado en beneficio del paciente con un primer episodio psicótico.

1.1 Definición del Problema.

- ¿Cuál es el abordaje farmacológico recomendado para el manejo del primer episodio psicótico de la esquizofrenia?

1.2 Objetivo General.

- Analizar el manejo terapéutico actual sobre el abordaje farmacológico del primer episodio psicótico en esquizofrenia.

1.3 Objetivos Secundarios.

- Conceptualizar las características clínicas del primer episodio psicótico en esquizofrenia.
- Destacar la relevancia de la duración de la psicosis no tratada en el primer episodio psicótico de la esquizofrenia.
- Determinar los criterios de selección para la escogencia del fármaco antipsicótico en un primer episodio psicótico de esquizofrenia.
- Abordar los Fundamentos y Pruebas No Estándar de tratamientos de primera línea para el manejo del primer episodio psicótico de la esquizofrenia.

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1 Materiales y Métodos.

El propósito de esta revisión es el análisis de la literatura en relación con el manejo en el primer episodio psicótico en la esquizofrenia, para lo cual se realizó una búsqueda con el método MeSH para recolección de datos haciendo énfasis en las palabras clave.

La técnica utilizada para la recolección de la información es el análisis documental, los instrumentos utilizados son los resúmenes que han sido útiles para estructurar la documentación de una manera ordenada.

Para la realización de la investigación se utilizó la técnica de observación de fuentes bibliográficas, ya que se revisaron artículos científicos en las distintas bases de datos consultadas en internet como: PubMed, Scielo, BINASSS, Elsevier, The Cochrane Library, British Journal of Psychiatry (BJP). La selección de artículos se realizó mediante la lectura, discusión y resultados.

CAPITULO IV
MARCO TEÓRICO

4. MARCO TEÓRICO: ABORDAJE FARMACOLÓGICO DEL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO EN ESQUIZOFRENIA.

4.1 Antecedentes

La entidad clínica que denominamos en nuestros días con el nombre de esquizofrenia fue delineada a principios del siglo XX por Eugen Bleuler. La historia del pensamiento sobre la evolución clínica esperada de la esquizofrenia ha sufrido un gran impacto en la actualidad. Nuestro conocimiento sobre la enfermedad ha cambiado de forma muy notable desde finales de los años 50. La evolución de la política social, la síntesis de los nuevos fármacos neurolepticos y los nuevos descubrimientos en la investigación han sido los responsables.

Se sabe que la evolución natural de la esquizofrenia es la cronicidad (Harding, Zubin y Strauss, 1992; Carpenter y Buchanan, 1994) y el deterioro progresivo de las funciones mentales superiores (Foster, 2005).

Las personas que padecen esquizofrenia y no son tratadas adecuadamente difícilmente podrán desarrollar una vida normalizada e integrada en la comunidad ya que la enfermedad se caracteriza por un deterioro progresivo que incapacita a la persona en las esferas sociales, cognitivas, afectivas y en el funcionamiento en las actividades de la vida diaria (Penn y Mueser, 1996).

El concepto de esquizofrenia es fundamentalmente resultado de la obra de Kraepelin y Bleuler, siendo reseñable que incluso desde su formulación inicial ha sido casi que una moda permanente adoptar planteamientos críticos respecto a dicho síndrome. Inclusive, entre dichos planteamientos críticos, algunos han llegado a proponer abiertamente el abandono del propio

concepto de esquizofrenia. Ello ha tenido que ver con las dificultades conceptuales o de definición de la esquizofrenia, derivadas fundamentalmente de la ausencia de algún factor que permita definir su presencia de manera inconfundible.

4.2 Esquizofrenia.

3.2.1 Definición de esquizofrenia

La esquizofrenia es una de las enfermedades que más se ha estudiado desde todos los tiempos.

Según los conocimientos actuales, puede considerarse un grupo heterogéneo de síndromes de etiología desconocida, que difieren en sintomatología, curso y resultado final, y cuyo diagnóstico descansa fundamentalmente en criterios clínicos (Cañas de Paz, 2005).

Desde que en 1911 Eugen Bleuler introdujera el término “esquizofrenia” en referencia a un conjunto de alteraciones que afectaban al pensamiento, a las emociones y a la conciencia del yo, el concepto de esquizofrenia ha atravesado profundos cambios hasta nuestros días.

A partir de las modernas clasificaciones psicopatológicas como el CIE-10 y el DSM-IV-TR, se considera la esquizofrenia como una patología severa, de curso crónico y con diferentes manifestaciones clínicas sintomatológicas. Según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10):

Este trastorno se caracteriza por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación de las mismas. En general, se conservan tanto la claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficits cognoscitivos. El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a la persona normal la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma. El enfermo cree que sus pensamientos, sentimientos y actos más íntimos son conocidos o compartidos por otros y pueden presentarse ideas delirantes en torno a la existencia de fuerzas naturales o sobrenaturales capaces de influir, de forma a menudo bizarra, en los actos y pensamientos del individuo afectado. Este se siente el centro de todo lo que sucede.

De acuerdo al El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (en inglés Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) de

la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (en inglés American Psychiatric Association o APA), los criterios diagnósticos para la esquizofrenia son:

A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

1. Ideas delirantes.
2. Alucinaciones.
3. Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia).
4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
5. Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

Aclara que sólo se requiere un síntoma del Criterio A, si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

4.2.2- La evolución del concepto de esquizofrenia

La historia de la evolución de la concepción actual de la esquizofrenia es muy vasta. Es difícil encontrar en los libros de historia de la psiquiatría los inicios de la esquizofrenia como una enfermedad diferente de las otras en las épocas remotas, ya que la nomenclatura y descripción empleadas, solo nos permiten encontrar síntomas que en la actualidad podrían corresponder a esta enfermedad. Sin embargo, ha sido objeto de estudio por numerosos médicos, psicólogos, filósofos, sacerdotes y artistas a través del tiempo.

Ya en el año de 1400 A.C. en el Ayurveda de la antigua India se describe una condición que podría corresponder a la actual esquizofrenia y para la que recomendaba "meditación" y "técnicas de encantamiento" para su tratamiento. Durante la Edad Antigua y hasta el siglo XIX, no ocurre nada sobresaliente en el campo de la esquizofrenología.

Durante el año 1809, en Inglaterra, John Haslam publica su obra *Observations on Madness and Melancholy* (Barlow y Durand, 2001). En ella describe lo que llama "una forma de demencia".

Menciona algunos de los síntomas que darían cuenta de lo que hoy llamamos esquizofrenia.

En 1852, Benedict Morel, médico francés, refiriéndose a este cuadro utilizó los términos *démence* (demencia: pérdida de la mente) *précoce* (precoz: temprano, prematuro) dado que durante la adolescencia tiene lugar la aparición del trastorno. A fines del siglo XIX, el psiquiatra alemán, Emil Kraepelin (1856-1926), se basó en escritos de Haslam, Pinel y Morel, entre otros, para construir la descripción y clasificación de la esquizofrenia. En primer lugar, combinó varios signos de demencia que se habían considerado como reflejo de trastornos separados y distintos: la catatonia (alteración de la movilidad y agitación excitada), la hebefrenia (emocionalidad bobalicona e inmadura) y la paranoia (delirios de grandeza y de persecución). Kraepelin sostenía que estas sintomatologías compartían características similares y las incluyó bajo el término latino *dementia praecox*. La posterior constatación de la heterogeneidad de los pacientes llevó a

Kraepelin a distinguir subtipos en función de la preminencia de determinados síntomas: paranoide, catatónica y emocional o hebefrénica (Jiménez, Ramos y Sanchis, 1995).

Por otro lado, Kraepelin distinguió la demencia precoz de la enfermedad maniaco- depresiva (ahora Trastorno Bipolar). En el caso de los pacientes con demencia precoz, eran característicos una aparición a edad temprana y un mal resultado; en comparación, estos patrones no eran intrínsecos de la depresión maníaca. También advirtió en personas con demencia precoz los siguientes síntomas: alucinaciones, delirios, negativismo y comportamiento estereotipado (Barlow y Durand, 2001).

Otra figura importante en la historia de la esquizofrenia fue Eugen Bleuler (1857 – 1939) psiquiatra suizo que cambió la denominación demencia precoz por esquizofrenia, y lo hizo convencido de que para definir este trastorno era más importante el estudio transversal de los síntomas que su curso y desenlace. Bleuler recalcó que la anormalidad fundamental y unificadora en la esquizofrenia era la división o fragmentación del proceso del pensamiento (schizo-phrenia: fragmentación de la capacidad mental), considerando que el resto de los síntomas presentes, como el aplanamiento afectivo, el pensamiento peculiar y distorsionado, la abulia, el trastorno atencional y la indecisión conceptual (ambivalencia) eran de la misma importancia (Jiménez, Ramos y Sanchis, 1995).

Durante los años 1950 y 1960 en la mayor parte de Europa, Inglaterra y Estados Unidos la publicación de Bleuler, *Dementia Praecox* o el grupo de las esquizofrenias, constituyó la descripción prototípica de la esquizofrenia. Mientras tanto psiquiatras de diversas tendencias reunidos en Estados Unidos vieron la necesidad de utilizar un lenguaje común para lograr diagnósticos más consistentes y hacer más fácil la comunicación. Todo ello llevó a la Asociación

Americana de Psiquiatría (APA) a formular en 1952 el Diagnostic and Statistical Manual, denominado DSM-I (APA, 1952).

A partir de diferentes propuestas se impulsó el desarrollo de los criterios operativos diagnósticos, cuyos exponentes actuales son la clasificación norteamericana de los trastornos mentales, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), revisado recientemente de forma provisional (DSM-IV-TR) y la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), internacionalmente aceptada por la OMS (Cuesta Zorita y Peralta Martin, 2005).

Las clasificaciones del DSM-IV y la CIE-10 comparten muchos de los criterios, pero se diferencian fundamentalmente en el criterio temporal necesario para el diagnóstico. Ambas clasificaciones mantienen las formas clínicas o subtipos de demencia precoz definidas por Kraepelin -paranoide, hebefrénica y catatónica-. Además, incluyen una categoría indiferenciada y otra residual. Los investigadores no lograron identificar las alteraciones biológicas que se traducen en síntomas psicóticos pero, pudieron diseñar los primeros tratamientos biológicos para la esquizofrenia y las psicosis afectivas. En 1952 Pierre Deninker descubre los efectos antipsicóticos de la clorpromazina. Demostró ser eficaz al disminuir la intensidad de delirios, alucinaciones y otros síntomas. Esto llevó a dar un paso fundamental en la investigación y tratamiento de las psicosis esquizofrénicas. El desarrollo de moléculas antipsicóticas eficaces y productoras de menos efectos indeseables, devolvió a los pacientes la calidad de vida.

En 1980 Timothy Crow propone un modelo bidimensional para la esquizofrenia: la esquizofrenia tipo 1 y la esquizofrenia tipo 2. La primera caracterizada por síntomas positivos: delirios, alucinaciones, trastornos en la forma del pensamiento y alteraciones en la conducta, que tienden a ser transitorios. Y la esquizofrenia de tipo 2, donde los síntomas negativos: pobreza en el

pensamiento, afecto plano, disminución de la actividad voluntaria son prominentes y persistentes. Por otro lado, propuso como etiología para el tipo 1, una alteración en los neurotransmisores, posiblemente una hiperactividad dopaminérgica, en tanto en el tipo 2, estaría originado por un daño cerebral (Téllez – Vargas y Lopez Mato, 2001).

Los síntomas positivos responden al tratamiento con fármacos bloqueadores de la actividad dopaminérgica, tanto que los síntomas negativos no responden a este tipo de fármacos y presentan una mayor carga genética que los síntomas positivos y sugieren, que la sintomatología está ligada a un trastorno del neuro-desarrollo cerebral. Los estudios de Miller y Andreasen suministraron evidencia sobre la relación entre los síntomas clínicos y las alteraciones cerebrales a nivel de estructura y función, observadas en los estudios con resonancia magnética, la Tomografía por Emisión de Positrones PET y la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotonos Simples SPECT. Por su parte, Andreasen desarrolló una escala para medir la presencia y evolución de los síntomas positivos y negativos (PANNS). Esto permitió evaluar adecuadamente los síntomas del trastorno esquizofrénico y abrió la posibilidad de realizar trabajos de investigación con una rígida metodología científica. En el año 2000 se concedió por segunda vez el premio Nobel a un psiquiatra. Se han reconocido los trabajos de investigación de Eric Kandel y su grupo, que han contribuido a cerrar la brecha entre lo psicológico y lo orgánico y a reemplazar la dicotomía mente-cuerpo, por el estudio integral de las funciones cognoscitivas y del comportamiento humano. El adelanto en la investigación sobre las acciones terapéuticas de los psicofármacos ha permitido una nueva visión clínica y terapéutica de la esquizofrenia, y ha contribuido a disminuir el déficit cognoscitivo, a mejorar la calidad de vida y las relaciones interpersonales y sociales de los pacientes (Téllez – Vargas y Lopez Mato, 2001).

4.2.3Epidemiología

Los expertos en epidemiología insisten en las dificultades de definir el constructo de esquizofrenia y de su medición epidemiológica. Los criterios diagnósticos han ido variando en función de las distintas clasificaciones de los trastornos mentales, representando así una dificultad añadida en la tarea de definir los síntomas y la amplitud del espectro (Rodríguez, Hernandez, Rodríguez y Tost, 2004).

En Costa Rica, aunque no se cuentan con datos epidemiológicos, un 20% de los internamientos del Hospital Nacional Psiquiátrico(HNP) son por esquizofrenia, lo que constituye la primera causa de internamiento entre los desórdenes psiquiátricos (Montero, 2002). En el año 2000, estos internamientos consumieron el 35% de los días estancia del Hospital Nacional Psiquiátrico lo que representa un costo aproximado a los 1,000,000,000 (mil millones de colones) solo en el HNP(Montero, 2002). Este monto no incluye el costo por consulta externa, medicamentos, pago de incapacidades temporales o permanentes, ingresos no percibidos, ni los costos emocionales no cuantificables para la familia y el paciente. La tasa de prevalencia estimada en la población costarricense, basándose en estudios realizados en otros países latinoamericanos, es de 1,56% (Ministerio de Salud y OPS, 2004).

4.2.4 Sintomatología y Evolución Diagnóstica de la Esquizofrenia

Desde las observaciones de Morel quien la denominó “demencia precoz”, los clínicos han observado que los pacientes esquizofrénicos se caracterizan por presentar alteraciones en el pensamiento, rareza y extravagancia en la conducta y la progresiva evolución de los síntomas hasta un estado de embotamiento, incoherencia y lentitud psicomotriz. Hecker la denominó “hebefrenia” al considerarla un estado demencial en los jóvenes y más tarde Kalhbaum aportó

sus investigaciones clínicas sobre los trastornos psicomotrices (inercia, flexibilidad cérica, cataplexia y manierismos) que incluyó en el término catatonia.

A través de las seis ediciones previas del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-I, DSM-II, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV y DSM-IV-TR) la definición de esquizofrenia ha ido evolucionando. No obstante, los tres pilares conceptuales sobre los que se ha construido el concepto se han mantenido en todas las definiciones. El primero de ellos es la visión de Kraepelin que pone el acento en la alteración de la voluntad, la cronicidad y el mal pronóstico. El segundo recoge el punto de vista de Bleuler, quien pone el acento en las escisiones como un elemento fundamental y en los síntomas negativos. A ellos se agrega la perspectiva de Schneider sobre la distorsión de la realidad y los síntomas positivos. El énfasis relativo que se ha otorgado a estas tres perspectivas ha variado a lo largo de las sucesivas ediciones del manual. El DSM-I y el DSM-II adoptaron un punto de vista más Bleuleriano y pusieron el acento en los síntomas negativos y en el trastorno de las relaciones interpersonales. Esto condujo a una definición muy amplia, que se tradujo en marcadas discrepancias entre el diagnóstico que se efectuaba en Estados Unidos y el que se realizaba en Inglaterra y en Europa en general (Tandon, 2013). Como una reacción a esta situación, el DSM-III en sus criterios operacionales estrechó los límites del concepto. Se introdujo el requisito de la cronicidad y el déficit funcional, además de destacar la presencia de los síntomas de primer rango de Schneider, en un esfuerzo por definir un trastorno más homogéneo. Desde el DSM-III al DSM-IV sólo hubo una modesta expansión de los criterios diagnósticos, con la eliminación del requisito de que el comienzo fuera antes de los 45 años y con la inclusión de los síntomas negativos.

En general, se estima que el concepto de esquizofrenia del DSM-IV ha sido útil desde el punto de vista clínico y que posee una buena validez y fiabilidad. Su validez se fundamenta en una

variedad de antecedentes, como agregación familiar y factores de riesgo ambientales. También su buena validez predictiva se basa en la estabilidad diagnóstica, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento⁶ (Tandon, 2013). En cambio su validación concurrente, por ejemplo mediante marcadores biológicos, es menos consistente. La estabilidad diagnóstica de la esquizofrenia en el DSM-IV es muy alta: el 80 a 90% de los pacientes que reciben ese diagnóstico inicial lo mantiene al cabo de 1 a 10 años (Tandon, 2013). Por consiguiente, se decidió que lo nuclear de los criterios diagnósticos del DSM-IV sea mantenido en el DSM-5. Los cambios en los criterios diagnósticos de esquizofrenia en el DSM-5 son escasos y en líneas generales mantiene la continuidad con el DSM-IV. Se introducen dos cambios menores en el criterio A (síntomas de la fase activa). Uno es haber eliminado la relevancia que antes se le otorgaba a los síntomas de primer rango de Schneider y a los delirios de contenido extraño, ya que no son síntomas específicos para la esquizofrenia y la distinción entre delirios de contenido calificado como extraño y no extraño tiene escasa fiabilidad (Tandon, 2013).

En el DSM-5 los síntomas de primer rango de Schneider son considerados de igual importancia que cualquier otro síntoma positivo respecto a sus implicancias diagnósticas. Se requieren dos síntomas del criterio A para hacer el diagnóstico, incluso si uno de ellos es un delirio de contenido extraño (Tandon, 2013).

Este cambio representa la continuación de la revisión iniciada en el DSM-IV. En el DSM-III los síntomas de primer rango de Schneider tenían especial relevancia. Se requería la presencia de dos síntomas del criterio A para hacer el diagnóstico de esquizofrenia, pero se aceptaba la presencia de uno solo si es que correspondía a un síntoma de primer rango de Schneider. Este tratamiento privilegiado se superponía además con el concepto de delirios “extraños” y alucinaciones “especiales”, llevando a que el criterio A fuese excesivamente complejo y

redundante en el DSM-III-R. Este último incorporó tres criterios A separados: el A1 con dos o más síntomas característicos, el A2 con delirios extraños y el A3 con alucinaciones especiales de primer rango de Schneider. Por tal motivo el DSM-IV fusionó los criterios A2 y A3 y aceptó la presencia de un solo síntoma si es que era un delirio extraño o alucinaciones de primer rango. Finalmente esto fue eliminado en el DSM-5 (Tandon, 2013).

Desde hace bastante tiempo se viene cuestionando la especificidad diagnóstica de los síntomas de primer rango de Schneider, así como el énfasis en los delirios bizarros o extraños y en un tipo especial de alucinaciones. En un grupo mixto de trastornos psicóticos la presencia de síntomas de primer rango no se asocia al pronóstico ni a la historia familiar de esquizofrenia (Casey, 2013).

Por otra parte, la fiabilidad de distinguir delirios extraños de delirios no extraños ha demostrado ser escasa (Casey, 2013). Se espera que este cambio tenga escaso impacto en la casuística, ya que menos del 2% de quienes son diagnosticados según los criterios del DSM-IV, lo son en base a un solo delirio extraño o a un tipo de alucinación. La simplificación del criterio A podría mejorar la validez diagnóstica y aumentar la utilidad clínica del diagnóstico de esquizofrenia en el DSM-5. En el DSM-5 se añade como requisito que, al menos uno de los síntomas requeridos para cumplir con el criterio A sea tener delirios, alucinaciones y pensamiento desorganizado. Estos constituyen los síntomas positivos “nucleares” y necesarios para un diagnóstico fiable de esquizofrenia. Este requerimiento es consecuente con el concepto de la esquizofrenia como un trastorno psicótico. En el DSM-IV los síntomas negativos se añadieron como un síntoma característico adicional en el criterio A. La abulia y la disminución de la expresión emocional describen dos aspectos distinguibles de los síntomas negativos (Halter, 2013 y Messinger, 2013).

Por su parte, el término “disminución de la expresión emocional” reflejaría mejor la naturaleza de la anormalidad afectiva de la esquizofrenia que la expresión “aplanamiento afectivo” que empleaba el DSM-IV. Ahora el quinto síntoma característico en el criterio A será expresado como “síntomas negativos, por ejemplo, disminución de la expresión emocional o abulia”. Este cambio representaría una descripción clínica más precisa pero que no tendrá impacto en la casuística (Tandon, 2013).

En el DSM-5 se eliminan los subtipos de esquizofrenia del DSM-IV. La razón es que tenían escasa estabilidad diagnóstica, baja confiabilidad, pobre validez y escasa utilidad clínica. Por otro lado, a excepción de los subtipos paranoide e indiferenciado, rara vez se emplean los otros subtipos en la mayor parte del mundo.

Una serie de estudios orientados a identificar subtipos taxonómicos de esquizofrenia han fracasado consistentemente en identificar los subtipos del DSM-IV. Una revisión amplia de diversos análisis concluye en que no existe apoyo para mantener los clásicos subtipos de esquizofrenia¹⁵. El DSM-IV estableció una estructura jerárquica en la cual se diagnostica subtipo catatónico aunque la persona tenga además síntomas paranoides y de desorganización; se diagnostica subtipo desorganizado aunque el sujeto tenga síntomas paranoides y el tipo indiferenciado puede diagnosticarse sólo cuando el sujeto no tiene síntomas catatónicos, desorganizados o paranoides.

4

Esta teoría sostiene que los síntomas de la Esquizofrenia se deben a un exceso de dopamina o a una elevada sensibilidad a este neurotransmisor (Saiz, 2010). Se formuló tras el descubrimiento de que los antipsicóticos efectivos en la Esquizofrenia eran antagonistas de los receptores

dopaminérgicos y tras la observación de que los agentes liberadores de dopamina podían producir síntomas psicóticos (Saiz, 2010).

Las principales vías dopaminérgicas cerebrales son:

- **Mesolímbica:** Proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo a ciertas áreas límbicas, como el núcleo accumbens, que forma parte del circuito de recompensa. Teóricamente la hiperactividad dopaminérgica de esta vía explicaría la producción de los síntomas positivos en las psicosis. Además, este circuito es importante para la regulación de las respuestas emocionales, la motivación, el placer y la recompensa, por lo que una disfunción a este nivel, podría explicar parte de los síntomas negativos observados en la Esquizofrenia. En este caso, existiría un déficit en la función dopaminérgica. Quizás, la mayor incidencia de abuso de sustancias en la Esquizofrenia, podría explicarse como un intento de potenciar la función deficitaria de este sistema de recompensa o centro del placer mesolímbico. Por otro lado, la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas de esta vía puede desempeñar un papel en las conductas agresivas y hostiles de la Esquizofrenia (Saiz, 2010).
- **Mesocortical:** Proyecta desde el área tegmental ventral a córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral. Los haces que conectan con el córtex ventromedial, se han relacionado con funciones de regulación de emociones y afectividad, por lo que, un déficit dopaminérgico en esta vía podría explicar parte de los síntomas negativos y afectivos observados en la Esquizofrenia. Por otro lado, los haces que proyectan al cortex dorsolateral se relacionan con la regulación de funciones cognitivas, por lo que algunos de los síntomas negativos y cognitivos de la Esquizofrenia pueden ser debidos a un déficit de actividad dopaminérgica a este nivel (Croyley et al., 2006).

- **Nigroestriada:** Proyecta desde la sustancia negra del troncoencéfalo a los ganglios basales o estriado. Esta vía forma parte del sistema extrapiramidal y desempeña un papel clave en el control de los movimientos motores. En la Esquizofrenia no tratada, esta vía puede estar relativamente preservada. Sin embargo, las sustancias que bloquean los receptores de dopamina D2 en esta vía, reproducen trastornos de movimiento como la enfermedad de Parkinson (con temblor, rigidez y acinesia/bradicinesia), acatisia y distonía, provocados por la deficiencia de dopamina a este nivel. Cuando la dopamina está en exceso en esta vía, se producen movimientos hiperkinéticos como corea, tics o discinesias. Un ejemplo sería la discinesia tardía inducida por neurolépticos que puede aparecer por el bloqueo crónico de estos receptores en esta vía nigroestriada (Cropley et al., 2006).
- **Tuberoinfundibular:** Constituida por las neuronas que proyectan desde el hipotálamo a la hipófisis anterior, mediando en funciones neuroendocrinas. Regula la secreción de prolactina a la circulación sanguínea inhibiendo su liberación. Al recibir tratamiento con fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos D2 en esta vía se elevan los niveles de prolactina, pudiendo surgir efectos secundarios (galactorrea, amenorrea y disfunción sexual). En pacientes con Esquizofrenia que no reciben tratamiento antipsicótico se considera normal el funcionamiento de esta vía (Saiz, 2010).

La hipótesis con más aceptación conceptual ha sido la dopaminérgica, a pesar de lo cual, el grueso de los datos que la apoyan son indirectos por el efecto psicotizante de sustancias dopaminérgicas y efecto antipsicótico de fármacos antidopaminérgicos. En la versión revisada de la hipótesis dopaminérgica, se propone que la Esquizofrenia se asociaría a una disregulación en la transmisión dopaminérgica: por un lado se observaría una hiperfunción dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas, que resultaría en la hiperestimulación de los

receptores D2 con aparición de sintomatología positiva, y por otro lado, una hipofunción en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales al córtex prefrontal, que resulta en la hipoestimulación de los receptores D1 con la consecuente sintomatología negativa, afectiva y cognitiva (Saiz, 2010).

L

Las hipótesis que implican a la serotonina en la Esquizofrenia, señalan su papel trófico en el neurodesarrollo, su interacción con el sistema dopaminérgico y los efectos de la serotonina en la corteza prefrontal a través de sus receptores 5HT2A (Saiz, 2010).

En los últimos años se ha sugerido un aumento del tono serotoninérgico central en los pacientes con Esquizofrenia. Diversos autores han sugerido que la sintomatología negativa de la Esquizofrenia reflejaría en parte, una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal, debida al efecto inhibitor que tendría la serotonina a ese nivel. Es por ello, que los fármacos inhibidores de la función serotoninérgica desinhibirían la transmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal, mejorando la clínica negativa. (Rummel, 2009).

Los mecanismos propuestos para explicar la mediación del glutamato en la etiología de la esquizofrenia, encuentran su fundamento en la neurotoxicidad inducida por este neurotransmisor y su interacción con la dopamina (Coyle, 2006). Tras varias observaciones, se desarrolló una hipótesis en la que los receptores NMDA, específicamente en las proyecciones corticoencefálicas, podrían ser hipoactivos en la Esquizofrenia, resultando en una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica con aparición de sintomatología positiva (Saiz, 2010). Asimismo, se observó que cuando los receptores NMDA son hipofuncionantes debido a la acción del antagonista fenciclidina (PCP), además de los síntomas positivos descritos aparecían síntomas negativos, cognitivos y afectivos típicos de la Esquizofrenia.

Precisamente, los autores como TabarésSeisdedos et al (2005), mencionan que.Precisamente e de igual manera

Como sostiene TabarésSeisdedos et al (2005), l.

.

a

donde se plantea principalmente un riesgo creciente de esquizofrenia. (,.

En estos estudios se compara si la presencia de un de terminado rasgo (en nuestro caso la Esquizofrenia) es mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos (, . Los gemelos monocigóticos comparten el 100% de su ADN, son genéticamente idénticos, mientras que los dicigóticos comparten el 50% de su ADN.

, else constituía comopara el desarrollo de (, conceptualizan como

(,

Además de la gripe, se han implicado otras infecciones que supuestamente, pudieran influir en el desarrollo del sistema nervioso central tanto durante el embarazo como en los primeros años de vida: la rubeola en el primer trimestre, polio en el segundo trimestre, varicela en el nacimiento, herpes virus, o de meningitis durante la infancia (Saiz, 2010).

a

. (, y esquizofrenia, uen su consumo (,

4r Pensamiento Tendencia Problemas Disminución Aumento Aislamiento Conductas ritualistas Falla;
 más aún s4

El diagnóstico diferencial del primer episodio psicótico en esquizofrenia incluye (Sheitman, 1997 y Byrne, 2007):

- Psicosis inducida por drogas.
- Episodio Psicótico Transitorio.
- Trastorno afectivo bipolar, episodio maniaco o depresivo con síntomas psicóticos.
- Trastorno esquizoafectivo.
- Episodio Depresivo severo con síntomas psicóticos.
- Trastorno delirante.
- Trastorno por estrés Postrauma.
- Trastorno Obsesivo compulsivo.
- Trastorno de personalidad Esquizotípica o paranoide.
- Síndrome de Asperger.
- Trastorno por Déficit Atencional con Hiperactividad.
- Trastornos Neurológicos (Epilepsia, Leucodistrofia Metacromática, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Wilson, Esclerosis Múltiple).
- Trauma craneoencefálico.
- Procesos infecciosos.
- Tumores cerebrales.

Precisamente, con respecto al pronóstico de pacientes con primer episodio psicótico de esquizofrenia, se ha descrito una regla laxa de tercios: alrededor de un tercio de los pacientes lleva una vida casi normal, otro tercio experimenta síntomas importantes pero puede vivir dentro de la sociedad y el tercio restante presenta alteraciones importantes y requiere hospitalizaciones frecuentes; de este último tercio un 10% precisa ingreso prolongado en hospital psiquiátrico. El pronóstico de las mujeres es más favorable que el de los hombres (Bérmeo-Méndez, 2014).. Lotenían yrealizadasasí como los cuales

ohubo

CAPÍTULO V

ANÁLISIS

5Análisis,rEste mismo autor menciona queld.ha establecido

Nota: Adaptadode Managing First Episode Psychosis. An early stage of schizophrenia with distinct treatment needs. Minimize duration of untreated psychosis; aim for remission, por Gardner, K. Nasrallah. Current Psychiatry Vol. 14, No. 5, 2015.

Para el momento de aparición de los primeros síntomas psicóticos, hay una serie de procesos neurobiológicos subyacentes de la esquizofrenia, que se vienen desarrollando previamente por años (Kahn, 2015).

Todos los pacientes que experimenten un primer episodio psicótico, deberían de tener una exhaustiva evolución previa que contemple: examen físico completo que incluyera una evaluación neurológica, adicionalmente un hemograma completo, electrolitos, pruebas de función renal y tiroidea, test por enfermedades de transmisión sexual, examen general de orina y tóxicos en orina (Sheitman, 1997).

ade mucha dificultad a

Bse cerebral, No obstante, en Estados Unidos, en la práctica administrativa sólo 1 a 2% de los pacientes esquizofrénicos recibe el diagnóstico de subtipo catatónico y 2 a 3% el de tipo desorganizado². En un estudio efectuado en China en 19.000 pacientes hospitalizados y en el lapso de 10 años, el subtipo catatónico se diagnosticó en el 0,2% de los casos y el subtipo desorganizado en el 1,0%; en cambio el 91% recibió el diagnóstico de tipo indiferenciado¹⁶. No obstante, a es ter resultado, se le debe de agregar que la esquizofrenia es una enfermedad cerebral progresiva y que la disminución más significativa en el volumen y desgaste de la materia gris cerebral ocurre en la fase crítica del primer año de la enfermedad (Taylor, 2012).

Los pacientes que sufren un PEP, llegan a tener mejor respuesta al tratamiento farmacológico en comparación con pacientes que hayan experimentado múltiples episodios psicóticos previos, pero al mismo tiempo, los pacientes con PEP, también son más sensibles a sufrir efectos adversos (Lehman, 2010). Los pacientes tratados con haloperidol, que presentaron un primer episodio psicótico, son más sensibles a desarrollar síntomas parkinsonianos en comparación con pacientes con múltiples episodios psicóticos previos. Asimismo, los pacientes con PEP son más vulnerables a presentar distonía y otros síntomas como sedación cuando fueron tratados con haloperidol (Haddad, 2012).

También hay factores predictores de pobre respuesta al tratamiento farmacológico antipsicótico a tener en cuenta, como el género masculino, lesiones pre o perinatales, impedimentos atencionales, pobre funcionabilidad premórbida, aumento de la duración del periodo de psicosis no tratada y presencia o desarrollo de síntomas extrapiramidales durante la exposición al tratamiento farmacológico antipsicótico. (Robinson, 1999 y Lehman, 2010).

La mayoría de los pacientes llegan a tener remisión completa de alucinaciones y delirios (Perkins, 2012). Durante la década de los 90's, la escogencia de los antipsicóticos para el PEP se limitaba a los antipsicóticos de primera generación, los cuales podían causar considerable sedación y síntomas extrapiramidales. Los antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos atípicos, son menos propensos a provocar tales efectos adversos extrapiramidales, y por ende los pacientes necesitan menos medicación concomitante de agentes anticolinérgicos (Lehman, 2010). Más del 70% de los pacientes con primer episodio psicótico de esquizofrenia, logran una remisión sintomática dentro de 3 a 4 meses, con una tasa estable de remisión hacia el final del primer año de tratamiento (Lehman, 2010). Precisamente esa alta tasa de respuesta varía entre estudios, con rangos entre el 46% al 96%, dependiendo del estudio, en pacientes con primer episodio de esquizofrenia (Gardner, 2015).

Tal tasa de respuesta clínica satisfactoria, es vista principalmente en la reducción de los síntomas positivos ya que los síntomas negativos y cognitivos suelen no responder a los antipsicóticos (Gardner, 2015).

Existen estudios que concluyen en que una estimación de sólo el 29% de los pacientes alcanzaron la remisión de los síntomas tanto positivos como negativos de manera concomitante (Gardner, 2015). Es probable que los síntomas negativos secundarios, causados por retraimiento social, disminución de la expresión verbal y la evitación, mejoran cuando remiten los síntomas

positivos, pero los síntomas negativos primarios parecen persistir en los pacientes con PEP de esquizofrenia (Gardner, 2015). En general, hay una falta de evidencia que sugiere que una clase de fármacos antipsicóticos sean más eficaces que otra.

La mayoría de los estudios abarcados en esta revisión, evalúan la efectividad del uso del tratamiento antipsicótico utilizando como principal resultado las causas de discontinuación del tratamiento. Tal manera de analizar resultados es una mezcla de elementos que incluyen la preferencia del paciente, la tolerabilidad y la eficacia. De esta forma, se logra estimar la manera y eficacia farmacológica más clínicamente.

5.2 Escogencia del fármaco antipsicótico.

La evidencia clínica disponible sugiere que en general no hay diferencias en términos de eficacia entre los antipsicóticos disponibles para el manejo del primer episodio de psicosis en esquizofrenia (Crossley, 2010; Gardner, 2015 y Perkins, 2012).

Múltiples estudios han demostrado que antipsicóticos atípicos o de segunda generación (olanzapina, risperidona, quetiapina, amisulpiride y ziprasidona), aun siendo superiores al haloperidol, tienen eficacia similar si se comparan los resultados en términos de mejoría sintomática y efectividad (Perkins, 2012).

No obstante, otros estudios hablan en particular de como el amisulpiride, la olanzapina y risperidona pueden ser más efectivos que bajas dosis de haloperidol en términos de mejoría de sintomatología global y síntomas negativos (Taylor, 2012).

Debido a esto, la escogencia del fármaco se da principalmente por el perfil probable de efectos secundarios, y por aquellos factores o variables específicas de cada paciente que deberían ser evitadas (Crossley, 2010 y Gardner, 2015).

Con respecto a los efectos secundarios asociados a los antipsicóticos de primera generación, el umbral neuroléptico se alcanza con el 50% de la dosis mínima de haloperidol para pacientes con primer episodio psicótico en esquizofrenia, con dosis de 2.1 mg/día de haloperidol, en comparación con pacientes con antecedentes previos de episodios psicóticos esquizofrénicos (McEvoy, 2007).

Una excepción se debe de realizar con la risperidona, ya que con dosis altas (mayores o iguales de a 6 m g/día) tienen altas tasas de presentación de síntomas extrapiramidales y/o uso de tratamiento adjunto concomitante para el manejo de estos síntomas en pacientes con primer episodio psicótico (Emsley, 1999). Estos datos son de gran relevancia clínica ya que la exposición a dosis no adecuadas de inicio de antipsicóticos, exponen al paciente a efectos secundarios que tienden ser factores de mal pronóstico de evolución clínica así como a altas tasas de abandono de tratamiento (Gardner, 2015). Aún así, la olanzapina no se recomienda como primera línea de tratamiento antipsicótico para pacientes con primer episodio psicótico debido a que es un fármaco propenso a causar aumento de peso y aumentar el riesgo de síndrome metabólico (Perkins, 2012 y Schizophrenia Patient Outcomes Research Team, 2009).

Los efectos adversos cardiometabólicos deberían ser de particular atención de igual manera, puesto que los pacientes que sufren un primer episodio psicótico en esquizofrenia, llegan a experimentar la mayor ganancia de peso durante los primeros 3 a 4 meses de haber iniciado el tratamiento, tal ganancia llegar a permanecer a través del primer año (Lieberman, 2007 y Gardner, 2015).

La olanzapina, quetiapina y risperidona, son los antipsicóticos atípicos que más se relacionan con un aumento de peso clínicamente significativo en comparación con antipsicóticos como el haloperidol y la ziprasidona (McEvoy, 2007). Los resultados clínicos con la risperidona pueden

ser iguales a los resultados con tratamiento de olanzapina; aunque la olanzapina tiene menor incidencia de efectos secundarios parkinsonianos en comparación con la risperidona, pero mayor ganancia de peso en general y en comparación con cualquier otro tipo de agente antipsicótico (Robinson, 2006).

El aumento de peso que se asocia a estos antipsicóticos, viene acompañado potencialmente de cambios en los niveles de glicemia, triglicéridos, colesterol total así como aumentos en el índice de masa corporal. Inclusive, aquellos pacientes con niveles basales bajos de índice de masa corporal, son más susceptibles a experimentar mayor ganancia de peso, independientemente del tipo de antipsicótico escogido, ya sea de primera o de segunda generación (Gardner, 2015).

La hiperprolactinemia puede pasar desapercibida, pero puede contribuir a un abandono temprano del tratamiento (Robinson, 2006). En cuanto a elevaciones de prolactina y las implicaciones clínicamente significativas que conllevan (galactorrea, ginecomastia) la evidencia sugiere que los pacientes con primer episodio psicótico pueden tener similares resultados, en comparación con pacientes con múltiples episodios psicóticos previos, en comparación con olanzapina, quetiapina y haloperidol en bajas dosis (Byrne, 2007; Lieberman, 2003 y Gardner, 2015).

Aunque la mayoría de los estudios revisados mencionan que en términos de eficacia no ha y diferencia significativa entre grupos de antipsicóticos, una gran cantidad de autores parecen concluir en que el tratamiento de primera elección son los antipsicóticos atípicos, basados en el hecho de su mejor tolerabilidad y al reducido riesgo de disquinesia tardía. A largo plazo el riesgo-beneficio, puede cambiar para algunos pacientes, y en estos casos se debe considerar un antipsicótico típico (Bermeo-Mendez, 2014).

5.3 Dosificación del antipsicótico.

Dada la satisfactoria alta tasa de respuesta clínica farmacológica, y el aumento de sensibilidad a los efectos adversos, particularmente en los pacientes con PEP; las guías consultadas recomiendan una dosificación antipsicótica inicial menor, sobre todo si se escogiera un antipsicótico típico o de primera generación (Gardner, 2015).

En pacientes nunca antes tratados con antipsicóticos, se recomienda iniciar el fármaco a la mitad de la dosis terapéutica. Los antipsicóticos se indican tratando de disminuir el riesgo de síntomas extrapiramidales a corto y largo plazo (Bermeo-Méndez, 2014).

Basado en información recopilada en los distintos estudios, las dosificaciones usuales iniciales incluían:

- Haloperidol ≤ 5 mg/día.
- Olanzapina 10 mg/día.
- Risperidona ≤ 4 a 6 mg/día.

En general, dosis de haloperidol y risperidona de 2 a 3 mg/día tienden a tener buena tasa de tolerancia y eficacia. Con respecto a la quetiapina, se pueden llegar a alcanzar altas dosis, de 500 a 600 mg/d para empezar (Gardner, 2015).

Después del inicio del antipsicótico atípico, se va aumentando hasta la dosis objetivo que en general es de risperidona 2 mg, olanzapina 10 mg, quetiapina 300 mg, amisulpiride 400 mg, por lo general en un plazo de 7 días y se mantiene durante las siguientes 3 semanas. Si no hay respuesta se aumenta la dosis en las siguientes 4 semanas a 4 mg de risperidona, 20 mg de olanzapina, 800 mg de quetiapina y 800 mg de amisulpiride (Bermeo-Méndez, 2014).

Los estudios sugieren que la quetiapina, aunque comparativamente es igualmente eficaz que la olanzapina y la risperidona en la etapas iniciales de la esquizofrenia, puede ser un poc o

menos potente que la olanzapina y la risperidona al cabo de 12 meses de tratamiento (McEvoy, 2007).

Si hay respuesta positiva, se puede continuar el tratamiento por 12 meses y si el cuadro remite, se reduce gradualmente durante algunos meses bajo estrecha vigilancia (Bermeo-Méndez, 2014). Las guías de práctica clínica para tratar los episodios iniciales de esquizofrenia o psicosis recomiendan uniformemente el tratamiento con antipsicóticos durante seis a 24 meses (Bola, 2011).

El rápido aumento de la dosis del antipsicótico aumenta el riesgo de efectos secundarios mal tolerados por los pacientes con PEP, sin que necesariamente se traduzca en una probabilidad de que se produzca una respuesta clínica más rápida o en mejoría sintomática. Además, debido a que durante el primer episodio se da un periodo en donde los pacientes tienden a formar y consolidar sus actitudes con respecto al tratamiento, todos los esfuerzos que reduzcan al mínimo los efectos secundarios desagradables, pueden influir en la disposición de los pacientes para que se mantengan tomando el medicamento a largo plazo y así consolidar una mejor adherencia (Perkins, 2012).

Los pacientes con un primer episodio psicótico son más propensos a experimentar síntomas parkinsonianos con haloperidol que en pacientes con múltiples episodios psicóticos previos tratados también con haloperidol (Haddad, 2012).

Esencialmente, una adecuada prescripción de la dosificación antipsicótica, se debería basar tanto en la mejoría sintomática como en la tolerancia hacia el medicamento. De manera más objetiva y cuantificada, la dosificación ideal es variable, pero con dosis de haloperidol de entre 1 a 2,5 mg/día, se alcanzaba a una tasa de ocupación de receptores D2 de entre 38% a 78%, lo que es significativamente dosis-dependiente, con una tasa media de ocupación de 58% por cada 1

mg, y de 75% por 2.5 mg de haloperidol. La respuesta clínica sintomática aumenta significativamente con una tasa de ocupación de receptores D2 de 65%, y los síntomas extrapiramidales se incrementaban cuando la tasa de ocupación de los receptores D2 superaba un 78% (Gardner, 2015).

Si se presentan efectos secundarios, se puede cambiar a antipsicóticos típicos. Si todavía no hay respuesta se cambia a otro antipsicótico atípico y se valora a los 6 a 8 semanas (Bermeo-Méndez, 2014).

5.4 Periodo de respuesta al medicamento antipsicótico.

En general, el periodo de respuesta al tratamiento en el primer episodio de esquizofrenia es variable. Se han evidenciado periodos de respuesta variables en estudios que contemplen periodos de 10 a 12 semanas de seguimiento a la exposición con medicamentos antipsicóticos, en donde algunos autores concluyen que cerca de un cuarto (22.5%), de los pacientes no presenta respuesta al fármaco hasta después de la semana 4 de tratamiento, y un 11.2% respondía hasta la semana 8 (Gardner, 2015).

Tal variabilidad en la respuesta al fármaco también se ha cuantificado con los diversos agentes antipsicóticos, en donde pacientes con primer episodio psicótico tratados con olanzapina y risperidona, a dosis medias de 11.8 mg/día y 3.9 mg/día respectivamente, alcanzaban una respuesta a la medicación hasta la semana 8 en un 39.6% y a la semana 16 en 65.1% (Gallego, 2011).

En otros estudios, la respuesta clínica se consiguió en 77% de los sujetos estudiados (N = 400). Entre estos pacientes, se logró la respuesta clínica en 23,3%, 23,3%, 18,5%, 12,5% y en las semanas 1, 2, 3, y 4, respectivamente, después del inicio del tratamiento. Sin embargo, en el 22,5% de los pacientes, la respuesta no se alcanzó hasta después de 4 semanas, y en 11,2%, se no

se logró hasta después de 8 semanas. En 45% de los pacientes, la respuesta se logró con una dosis de 1-2 mg / día, en 27% con 3mg / día, en 17% con 4 mg / día, y en el 11% restante con dosis más altas. La mejoría en la puntuación de la escala para los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (Positive And Negative Syndrome Scale, PANSS), en total se dieron de por lo menos 30%, 40% y 50%, respectivamente, fueron alcanzados por 63,0%, 44,8% y 27,5% de los pacientes (Emsley, 2006).

Es razonable considerar el cambio de medicación antipsicótica si el paciente con primer episodio psicótico muestra poca o ninguna respuesta al tratamiento inicial luego de un periodo de prueba de 2 semanas (Perkins, 2012 y Gardner, 2015), sin embargo tal decisión debe ser considerada específicamente en las características individuales del paciente.

5.5 Riesgo de Recaída.

A pesar de que una alta proporción de pacientes con primer episodio psicótico experimentarán una remisión completa de los síntomas psicóticos, un más que considerable porcentaje sufrirá recaída. La recaída es altamente probable si la medicación antipsicótica se interrumpe, con alrededor del 70% de recaída después de 1 año y más del 90% después de 2 años de haber suspendido la medicación antipsicótica. Para una minoría de los pacientes, entre el 15% al 20%, la recaída o bien no se produce o es tan leve que la psicosis no se desarrolla completamente (Perkins, 2012 y Gardner, 2015).

En general, las pautas de tratamiento y las declaraciones de consenso de expertos, recomiendan por lo menos de 1 a 2 años de tratamiento antes de considerar la suspensión del medicamento (Gardner, 2015).

5.6 Predictores del curso de tratamiento farmacológico en pacientes con primer episodio psicótico en esquizofrenia.

Existen elementos o factores que a través de diversas investigaciones se pueden considerar como predictores clínicos para valorar si los pacientes con primer episodio psicótico van a responder al tratamiento. Mucho de estas características han sido identificadas (Tabla 2), e incluyen un corto periodo o duración de la psicosis no tratada como predictor de respuesta clínica, pobre funcionabilidad premórbida como predictor de pobre o nula respuesta, abandono del tratamiento como predictor de recaída, relación médico paciente confiable como predictor de adherencia y efectos adversos relacionados a los antipsicóticos como predictor de pobre adherencia (Gardner, 2015).

Tabla 2. *Predictores relacionados a buena o mala respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con primer episodio psicótico en esquizofrenia.*

Resultado del Tratamiento	Predictores
Buena respuesta al antipsicótico	menor duración de la psicosis no tratada Función premórbida buena. Género femenino
Pobre o nula respuesta al antipsicótico	Pobre función premórbida Ausencia de Insight

	Intolerancia considerable o excesiva a los efectos secundarios. Uso de Sustancias Comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos.
Recaída	Descontinuación o abandono del tratamiento farmacológico. Desempleo. Uso de Sustancias Comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos.
Adherencia	Relación terapéutica Médico/Paciente adecuada.
No adherencia	Efectos secundarios a los antipsicóticos Pobre insight. Uso de sustancias. Amotivación/Apatía.

- Nota: Adaptado de Managing First Episode Psychosis. An early stage of schizophrenia with distinct treatment needs. Minimize duration of untreated psychosis; aim for remission, por Gardner, K. Nasrallah. Current Psychiatry Vol. 14, No. 5, 2015

5.7 Fundamentos y Pruebas No Estándar de tratamientos de primera línea para el manejo del primer episodio psicótico de la esquizofrenia.

Como se ha mencionado anteriormente, en pacientes nunca antes tratados con antipsicóticos, se recomienda iniciar el fármaco a la mitad de la dosis terapéutica indicada en comparación con pacientes con antecedentes de episodios psicóticos previos. No obstante, eventualmente, para llegar a controlar los síntomas, pueden ser necesarias dosis más altas que las utilizadas en los ensayos clínicos de pacientes con PEP.

Los pacientes vistos en la práctica clínica diaria, pueden tener una serie de características o complicaciones (por ejemplo, pueden tener una comorbilidad psiquiátrica o antecedentes de falta de respuesta terapéutica) que las poblaciones de estudios. Las dosis más altas también pueden ser razonables para superar las interacciones fármaco-fármaco (por ejemplo, el citocromo mediada por

el tabaquismo por inducción P450 1A2, lo que resulta en un aumento del metabolismo de olanzapina), o por si se establece fallaterapéutica en caso de que las dosis terapéuticas bajas den una respuesta subóptima y el paciente no está experimentando problemas de tolerabilidad.

Cuando un paciente no responde a una dosis adecuada de un antipsicótico, las alternativas incluyen “switching”, administrar una mayor dosis (por encima de la dosis recomendada), la polifarmacia o combinación de antipsicóticos o inclusive considerar el uso de clozapina (Hatta, 2014)

5.7.1 Terapia de Combinación de Antipsicóticos.

Prescribir una combinación de fármacos antipsicóticos (Polifarmacia de antipsicóticos), tiene una connotación negativa por la limitada eficacia que tal práctica tiene, además de tener un perfil de seguridad bajo. Un régimen medicamentoso complejo puede aumentar potencialmente el riesgo de efectos adversos, pobre adherencia e interacciones medicamentosas adversas, por esto que la polifarmacia antipsicótica por sí sola se constituye como un factor independiente de riesgo para discontinuación antes del año de tratamiento y por ende acortamiento del periodo de tratamiento recomendado (Gardner, 2015).

No obstante, tanto el médico como el paciente pueden llegar a tomar la decisión de implementar tal polifarmacia antipsicótica y observar si los beneficios superan a los riesgos en situaciones tales como:

- para optimizar la ocupación del receptor neuronal.
- para manejar la coexistencia de síntomas como por ejemplo, cambios de humor, agresividad, síntomas negativos, desorganización y déficits cognitivos.
- para mitigar los efectos secundarios inducidos por antipsicóticos (por ejemplo, cuando se aripiprazol para el tratamiento de hiperprolactinemia inducida por otro antipsicótico con el cual previamente el paciente ha logrado una respuesta favorable (Barnes, 2011).

Hasta el momento, no se han encontrado evidencias que apoyen o justifiquen el uso de polifarmacia

antipsicótica en comparación dosis bajas individuales del medicamento antipsicótico (Gardner, 2015). Antes de implementar la combinación de antipsicóticos para pacientes con primer episodio antipsicótico, se debe de explorar a fondo y analizar razones por las cuales el paciente podría estar teniendo una respuesta terapéutica sub-óptima. Una adecuada prueba terapéutica con cualquier antipsicótico debe de probarse con la dosis máxima tolerada durante 12 a 16 semanas (Gardner, 2015).

5.7.2 Antipsicóticos Inyectables de Acción Prolongada (AIAP)

Las antiguas Guías Terapéuticas para el manejo de la esquizofrenia sugerían los AIAP como opción farmacológica en casos de múltiples recaídas relacionadas a pobre adherencia al tratamiento, o cuando el paciente prefería medicación inyectada.

Las guías del Texas Medication Algorithm Project (TMAP), sostienen que los AIAP pueden considerarse como opción terapéutica ante una inadecuada adherencia farmacológica en cualquier estadio, mientras que las Guías del 2010 de la Asociación Británica de Psicofarmacología, expresa ciertas dudas sobre el uso de AIAP para el manejo del PEP, por su limitada evidencia.

Recientemente, la Asociación Francesa de Psiquiatría Biológica y Neuropsicofarmacología (APBN) ha creado las guías de consenso de expertos sobre el uso de la AIAP en la práctica clínica. Recomiendan el uso de AIAP de segunda generación o atípicos, como primera línea de tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo y para las personas que experimentan un primer episodio recurrente (Hasan, 2013).

Se han logrado avances en el entendimiento sobre los graves efectos adversos neurobiológicos relacionados a las recaídas psicóticas, incluyendo la neuroinflamación y el estrés oxidativo, que podrían explicar los cambios atróficos observados en pacientes con primeros episodios psicóticos.

Desde esa perspectiva, proteger el paciente de un segundo episodio, se ha convertido en un objetivo terapéutico de vital importancia (Álvarez, 2011).

En comparación con los antipsicóticos orales, los AIAP ofrecen ciertas ventajas desde el punto de vista clínico (Gardner, 2015):

- Perfil farmacocinético mejorado (“picos” más bajos, “valles” más altos).
- Concentraciones plasmáticas más consistentes.
- Facilidad en el seguimiento y evaluación de la adherencia, al aplicarse cada 2 a 4 semanas.
- Menor estigmatización, en comparación con los tratamientos orales, más que todo en pacientes jóvenes y universitarios.

No obstante, las tasas de adopción de uso de AIAP son bajas, ya que la mayoría de los especialistas consideran que el tratamiento con este tipo de medicación es inefectivo para primeros episodios psicóticos, y que los pacientes prefieren tratamiento oral sobre el inyectable, a pesar de que la evidencia dice lo contrario (Heres, 2014). Actualmente se llevan a cabo estudios que comparan el uso de AIAP en pacientes con primeros episodios psicóticos; en particular con microesferas de risperidona y el palmitato de paliperidona y otros antipsicóticos orales (estudios en prueba en Clinicaltrials.gov). Los AIAP podrían combatir las altas tasas de recaídas de pacientes con PEP, sin embargo los antipsicóticos de depósito se prescriben infrecuentemente en esta población en específico (Heres, 2014).

5.7.8 Uso de Clozapina en pacientes con primer episodio psicótico.

Las recomendaciones de las guías terapéuticas para la esquizofrenia, así como la FDA, por sus siglas en inglés - Food and Drug Administration, indican el uso de Clozapina como tercera línea de tratamiento, para la esquizofrenia refractaria después del uso adecuado de pruebas fallidas terapéuticas con antipsicóticos, a pesar de haber usado dosis óptimas. Inclusive se ha

considerado que la clozapina podría usarse en pacientes con antecedentes crónicos de agresividad, ideación y conductas suicidas (Guías Canadienses de Práctica Clínica, 2005).

Actualmente, hay evidencia preliminar, que indica que después de 5 estudios realizados, en donde se utilizó la clozapina como terapia de primera línea en pacientes con primer episodio psicótico en esquizofrenia, no hubo forma clara de interpretar los resultados, ya que carecían de un grupo de comparación; existía una alta tasa de deserción y con dificultades por la poca cantidad de pacientes que se inscribieron para tales estudios. Básicamente estos estudios demostraron que la clozapina era tan eficaz como la clorpromazina en esta población, en donde no hubo diferencias en las tasas de remisión al año de tratamiento (Girgis, 2011).

En la actualidad, la clozapina no ha demostrado ser superior que otros antipsicóticos como primera línea de tratamiento en el manejo de pacientes con primer episodio psicótico (Gardner, 2015).

Conclusiones

Con respecto al objetivo general, el cual es analizar el manejo farmacológico del primer episodio psicótico en esquizofrenia, los múltiples estudios que fueron revisados, no llegan a tener un consenso unánime en términos de establecer una guía terapéutica específica para esta

población; no obstante, en lo que sí parecen estar de acuerdo, es que en términos de comparación de eficacia, no hay francas diferencias clínicamente significativas entre antipsicóticos atípicos o típicos, orales o inyectables de acción prolongada (Kahn, 2008; Crossley, 2010; Bola, 2011; Taylor, 2012; Hamann, 2012); y por consiguiente, en general, hay una falta de evidencia que sugiere que una clase de fármacos antipsicóticos sean más eficaces que otra. Tal decisión se basaría principalmente por el perfil probable de efectos secundarios, y por aquellos factores o variables específicas de cada paciente. Desde esa perspectiva, y sin ser claramente concluyente, gran cantidad de autores parecen recomendar los antipsicóticos atípicos basados en el hecho de su mejor tolerabilidad (Perkins, 2012).

En cuanto a la caracterización clínica del primer episodio psicótico (PEP) en esquizofrenia, resulta difícil referirse, precisamente no obstante cuando se establece en casos o a presentar mayor variabilidad diagnóstica se trata de (Palma Sevillano, 2005).

Durante la revisión bibliográfica, otro concepto de vital importancia, es el del periodo o Duración de la Psicosis no Tratada, el cual Uy Se logró tener acceso a estudios aún no publicados (Nuechterlein, Keith y Andreasen, Nancy C), los cuales abordaban consideraciones generales no estándares, sobre tratamientos de primera línea para los pacientes con primer episodio psicótico, y que hacían referencia a modalidades terapéuticas como la combinación de antipsicóticos, los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada, e inclusive el uso de clozapina como opción de primera línea. Tales modalidades no son concluyentes; pero sí exclusivas en cuanto a los usos específicos recomendados por ejemplo para la combinación de antipsicóticos (para optimizar la ocupación del receptor neuronal, para manejar la coexistencia de síntomas como por ejemplo, cambios de humor, agresividad, síntomas negativos, desorganización y déficits cognitivos y para mitigar los efectos secundarios inducidos por

antipsicóticos, por ejemplo, cuando se aripiprazol para el tratamiento de hiperprolactinemia inducida por otro antipsicótico con el cual previamente el paciente ha logrado una respuesta favorable (Barnes, 2011).

En el caso de los antipsicóticos inyectables, no existe ninguna guía internacional que se pronuncie de manera específica en cuanto al uso de estos medicamentos en pacientes con primer episodio psicótico, las revisiones consultadas lo plantean como una posibilidad en casos en donde los pacientes prefieran la aplicación intramuscular sobre la oral, del medicamento antipsicótico (Heres, 2014 y Gardner, 2015).

Sólo un artículo hizo referencia al uso de clozapina como primera línea de tratamiento en pacientes con PEP (Girgis, 2011); y básicamente concluía en comparación con la clorpromazina, resulta igualmente efectivo; por lo que no se recomienda su uso en esta población.

-

Recomendaciones

De conformidad con los objetivos y conclusiones planteados con anterioridad, y con la finalidad de guiar al clínico en el abordaje farmacológico recomendado para pacientes con primer episodio psicótico en esquizofrenia, se plantean las siguientes recomendaciones:

- El psiquiatra debe procurar la instrucción y actualización académica del personal de salud (médicos generales, personal de enfermería y trabajo social) que brinda atención directa o indirecta en el primer o segundo nivel de atención, sobre las manifestaciones clínicas y caracterización de la fase prodrómica de la esquizofrenia, así como la relevancia de la duración de la psicosis no tratada en el primer episodio psicótico.
- Precisamente tal formación permitiría una captación y referencia a los servicios de salud mental, que pueda ser oportuna y prioritaria, en contraste con el riesgo de que los pacientes sufran citas a largo plazo o trabas en el acceso a la atención especializada.
- Para los médicos residentes y especialistas, hay que observar y documentar detalladamente los signos, síntomas y la evolución para tratar de diferenciarlos de otros trastornos (esquizoafectivo, esquizofreniforme, bipolar...), para así establecer un diagnóstico longitudinal con mayor estabilidad diagnóstica.
- Es fundamental tratar el primer episodio esquizofrénico con la mayor brevedad posible.
- En la medida de lo posible elegir el antipsicótico conjuntamente entre el paciente y el médico, teniendo en cuenta la información disponible respecto a los beneficios y posibles

efectos secundarios de cada fármaco.

- La terapia farmacológica debe formar parte de un programa integral de cuidados dirigido a las necesidades clínicas, emocionales y sociales del paciente.
- Los antipsicóticos deben pautarse a la mínima dosis eficaz para el primer episodio de la esquizofrenia. La dosis recomendada es la que resulta eficaz y no provoca efectos secundarios difíciles de tolerar por el paciente, ya que la experiencia con efectos secundarios condiciona el cumplimiento futuro.
- Se recomiendan de primera elección los fármacos antipsicóticos atípicos para los primeros episodios de esquizofrenia, no por su eficacia, sino por su perfil de mejor tolerabilidad.
- Se aconseja un mínimo de un año continuado de tratamiento con medicación antipsicótica para los pacientes en remisión completa de un primer episodio.

BIBLIOGRAFÍA

Alvarez López, E. Personalidad esquizotípica y marcadores cognitivos. Correlatos cognitivos en la esquizotipia psicométrica. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona, Barcelona, España.2005.

Alvarez-Jiménez M, Parker AG, Hetrick SE, et al. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophr Bull.* 37(3):619-630, 2011.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR. Barcelona: Masson. 2002

Barlow, D. y Durand, V. La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En D. Barlow y V. Durand (Eds.). *Psicopatología* (3º e). España: Thomson. 2001

Barnes, Thomas R.E. y Paton, Carol. Antipsychotic Polypharmacy in Schizophrenia. *CNS Drugs* ; 25 (5): 383-399, 2011.

Bermeo-Méndez, J. et al. Tratamiento de la Literatura en el Primer Episodio Psicótico. Revisión de la Literatura. Medicina e Investigación, Elsevier. 2014.

Bola J, Kao D, Soydan H. Fármacos antipsicóticos para las primeras etapas de la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 6. Art. No.: CD006374. 2011

Byrne, Peter. Clinical Review. Managing the acute psychotic episode. BMJ 334:686-92, 2007.

Cañas de Paz, F.. Epidemiología de la Esquizofrenia. En J. Vallejo Ruiloba y C. Leal Cercós (Eds.). Tratado de Psiquiatría. España: Ars Médica. 2005.

Cano Romero, Juan Fernando, Fierro Urresta, Marco Aurelio, Olmos Leal, Mónica Giovanna, Alzate, Marcela, Olarte Armenta, Ana Fernanda, Córdoba Rojas, Rodrigo Nel, Vanegas, Claudia Rocío, Cendales, Ricardo, Factores que determinan la gravedad de presentación clínica del primer episodio psicótico. Revista Colombiana de Psiquiatría, 2007.

Cano, Juan F., Alzate, Marcela, Fierro-Urresta, Marco, Vanegas, Claudia R., Olarte, Ana, Córdoba, Rodrigo N., Cendales, Ricardo, Factores Pronósticos de Esquizofrenia en Primer Episodio Psicótico. Revista de Salud Pública 2007.

Carperter, W. T. & Buchanan, R. W. Schizophrenia. New England Journal of Medicine, 330, 681-690.1994.

Casey BJ, Craddock N, Cuthbert BN, Hyman SE, Lee FS, Ressler KJ. DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? *Nat Rev Neurosci* 14 (11): 810-4, 2013.

CIE-10, Clasificación Internacional de Enfermedades, (versión en Español), publicado por la OMS, 1998.

ClinicalTrials.gov. Effects of paliperidonepalmitate versus oral antipsychotics on clinical outcomes and MRI measures. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01359293>. Accessed June 16, 2015.

ClinicalTrials.gov. Oral risperidone versus injectable paliperidonepalmitate for treating first-episode schizophrenia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01451736>. Accessed June 16, 2015.

Coyle, J. T.. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26, 365-384. 2006.

Cropley VL, Fujita M, Innis RB, Nathan PJ. Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biol Psychiatry* 59: 898- 907. 2006.

Crossley, Nicolas A. et al. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. 196, 434–439. *The British Journal of Psychiatry*, 2010.

Cuesta Zorita, M.J. y Peralta Martin, V. Clínica de la esquizofrenia. En J. Vallejo Ruiloba y C. Leal Cercós (Eds.). Tratado de Psiquiatría. España: Ars Médica.2005

De Frutos Illan, R. y Sanjuán Arias, J. Bases genéticas de la esquizofrenia. En J. Vallejo Ruiloba y C. Leal Cercós (Eds.). Tratado de Psiquiatría. España: ArsMédica. 2005

Emsley RA; Risperidone Working Group. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a doubleblind multicenter study. SchizophrBull.25 (4): 721-729.1999.

Emsley, Robin. Time Course for Antipsychotic Treatment Response in First-Episode Schizophrenia. Am J Psychiatry 2006.

Escobar R. Primer episodio psicótico. Avances en psiquiatría biológica; 1:46-55. 2000.

Foster, P. Neuroleptic equivalence. Pharmaceutical Journal, 30, 431-432. 2005.

Gallego, Juan A. et al. Time to treatment response in first episode schizophrenia: should acute treatment trials last several months? J Clin. Psychiatry. December 2011.

Gardner, K. Nasrallah, H. Managing First Episode Psychosis. An early stage of schizophrenia with distinct treatment needs. Minimize duration of untreated psychosis; aim for remission. Current Psychiatry Vol. 14, No. 5, 2015.

Gerbaldo, Victoria. Esquizofrenia: una aproximación a su detección temprana. Las tesinas Belgrano. Facultad de Humanidades Licenciatura en Psicología. Departamento de Investigaciones Abril 2010.

Haddad, Peter. Et al. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head – head comparisons. Journal of Psychopharmacology. 2012.

Halter MJ, Rolin-Kenny D, Grund F. DSM-5: Historical perspectives. J PsychosocNursMent Health Serv; 51(4): 22-9.2013.

Hasan A, Falkai P, Wobrok T, et al; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry. 14(1):2-44; 2013.

Hasan, A. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on t he acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. The World Journal of Biological Psychiatry, 13: 318-378, 2012.

Hatta, Kotaro e Ito, Hiroto. Strategies for Early Non-response to Antipsychotic Drugs in the Treatment of Acute-phase Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 12(1):1-7, 2014.

Jiménez, M.P., Ramos, F., y Sanchis, M.C., Las Esquizofrenias: aspectos clínicos. En A. Belloch, B. Sandin y F. Ramos (Eds.). *Manual de Psicopatología vol II*. España: McGraw-Hill. 1995

Kahn, RS. Et al. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 20, 84–97.2015

Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Medicamentos antipsicóticos para la esquizofrenia de inicio en la infancia (Revisión Cochrane traducida). 2008.

Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S, et al. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *ActaPsychiatrScand* Aug; 112(2):141-8.2005.

Lehman, Anthony F. et al. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION STEERING COMMITTEE ON PRACTICE GUIDELINES. 2010.

Lieberman, Jeffrey A. et al. Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 62:361-370; 2005.

Linscott RJ, Allardyce J, van Os J. Seeking verisimilitude in a class: a systematic review of evidence that the criterial clinical symptoms of schizophrenia are taxonic. *Schizophr Bull*; 36 (4): 811- 29.2010.

Marshall M, Rathbone J. Intervención temprana para la psicosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 6.

Matcheri S. Keshavan, M.D. Personality Dimensions in First-Episode Psychoses. *Am J Psychiatry* 2005; 162:102–109.

Mazzotti, G. y Vega-Dienstmaier, J. Aspectos epidemiológicos. En J. Téllez Vargas y A. López Mato (Eds.). *Aspectos nuerocognoscitivos de la esquizofrenia*. Bogota: Nuevo MilenioEditores. 2001.

McEvoy, Joseph P. et al. Efficacy and Tolerability of Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in the Treatment of Early Psychosis: A Randomized, Double-Blind 52-Week Comparison. *Am J Psychiatry* 2007.

Messinger JW, Trémeau F, Antonius D, Mendelsohn E, Prudent V, Stanford AD, et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for schizophrenia research. *Clin Psychol Rev* 31 (1): 161-8.2011

- Montero, Ana et al. Resultados de la categorización de una muestra de pacientes con esquizofrenia. *Acta Médica Costarricense*. Volumen 44 n. 2 San José, Costa Rica. 2002.
- Murray CJ, Lopez AD. The global burden of disease and injury series, volume 1: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
- Nicolini, Humberto. Estudio del primer episodio de psicosis y sus fases prodrómicas. *Gac Méd Mex* Vol. 146 No. 2, 2009.
- Palma Sevillano, Carolina et al. Primeros Episodios Psicóticos: Características clínicas y patrones de consumo de sustancias en pacientes ingresados en una unidad de agudos. *Anales de Psicología*. Vol. 21, nº 2 (diciembre, 2005).
- Penn, D. L. & Mueser, K. T. (1996). Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 607-617.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005 Oct; 162(10):1785-804.
- Perkins, Diana O. et al. Pharmacologic Treatment of the First Episode of Schizophrenia. *Medscape Education Psychiatry & Mental Health*. CME Released: 11/21/2012.

Ragy R, Girgis et al. Clozapine v. c hlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *The British Journal of Psychiatry* (2011) 199, 281–288.

Redondo Escalante, P. Prevención de la enfermedad. [En red]. (Fecha de trabajo original: 2004).

Robinson, Delbert G. et al. Predictors of Treatment Response from a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Am J Psychiatry*; 156:544–549.1999.

Robinson, DG. Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia: 4-month outcomes. *Am J Psychiatry*. Dec;163(12):2096-102, 2006.

Rodríguez, F., Hernandez, C., Rodríguez, A. & Tost, L. Epidemiología de la esquizofrenia: dificultades de los estudios. *Psiquis*, 25, 203-218.2004

Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. Antipsicóticos de nueva generación para el primer episodio de esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). 2009.

S. Heres et al. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *European Psychiatry* 29 S2 1409–1413.2014.

Saiz Ruiz, Jerónimo; Vega Sánchez, Diego C. de la; Sánchez Páez, Patricia Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia Clínica y Salud, vol. 21, núm. 3, pp. 235-254.2010.

Sheitman, Brian B. et al. The Evaluation and Treatment of First-Episode Psychosis. Schizophrenia Bulletin, 23(4):653-661, 1997.

Sotolongo García, Yenia et al. Esquizofrenia, historia, impacto socioeconómico y atención primaria de salud. Rev Cub Med Mil [online]. 2004, vol.33, n.2

Sumich, Alex M.A., Temporal Lobe Abnormalities in First-Episode Psychosis. (Am J Psychiatry; 159:1232–1234. 2002.

Tabarés Seisdedos, R., Arango Lopez, C. y Belanzá Martínez, Neurobiología de la esquizofrenia. En J. Vallejo Ruiloba y C. Leal Cercós (Eds.). Tratado de Psiquiatría. España: ArsMédica. 2005.

Tandon, R., et al., Definition and description of schizophrenia in the DSM-5, Schizophr. Res. (2013).

Taylor Mark, et al. Advances in the understanding and challenges facing the management of first episode schizophrenia. Journal of Psychopharmacology 26(5) Supplement 3-5. 2012.

Téllez Vargas, J. Dimensiones clínicas y neurocognoscitivas de la esquizofrenia. En J. Téllez Vargas y A. López Mato (Eds.). Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia Bogotá: Nuevo Milenio Editores.2001.

Zoch, Carlos E. Esquizofrenia: Temas en psiquiatría. Capítulo VI Hospital Nacional Psiquiátrico, Costa Rica.

Zubin, J. & Spring, B. (). Vulnerability: a new view of schizophrenia. Journal of Abnormal Psychology, 86, 103-126.1977.

Zubin, J., Steinhauer, S. R. & Condray, R. Vulnerability to relapse in schizophrenia. British Journal of Psychiatry, 161, 13-18.1992.