



ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA O ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO

D-12-04

Ostetebaa

OSASUN
TEKNOLOGIEN
EBALUAZIOA

EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

D-12-04

**ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA
ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA O
ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL
TRATAMIENTO**

Proyecto de Investigación Comisionada

Mayo 2012

INFORME DE EVALUACIÓN

D-12-04

**ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA
ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA O
ESQUIZOFRENIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO**

Proyecto de Investigación Comisionada

Mayo 2012

Elizagarate Zabala, Edorta
Sánchez Gómez, Pedro
Ojeda del Pozo, Natalia
Ezcurra Sánchez, Jesús
Mendiola Muñoa, Natalia
Napal Fernández, Olatz
Peña Lasa, Javier
Larumbe Ochoa, Juan
Yoller Elburgo, Ana Blanca

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2013

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco: < <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac> >

Financiación: Beca de Investigación Comisionada 2007. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco. Nº Expediente 2007/12.

Este documento debe ser citado como:

Elizagarate E, Sánchez P, Ojeda del Pozo N, Ezcurra J, Mendiola N, Napal O, Peña J, Larumbe J, Yoller AB. *Estrategias terapéuticas en la esquizofrenia refractaria o esquizofrenia resistente a tratamiento*. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco, 2012. Informe nº Osteba D-12-04.

El contenido de este documento refleja exclusivamente la opinión de las personas investigadoras, y no son necesariamente compartidas en su totalidad por quienes han realizado la revisión externa o por el Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco.

Edición:	1.ª enero 2013
Tirada:	80 ejemplares
©	Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco Departamento de Sanidad y Consumo
Internet:	www.osakidetza.euskadi.net/osteba
Edita:	Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz
Fotocomposición:	Avance Gráfico, S.L.L. Pol. Ind. Torrelarragoiti P4, 1º – 48170 Zamudio
Impresión y encuadernación:	GZ Printek, S.A.L Pol. Ind. Torrelarragoiti P4 – 48170 Zamudio
ISBN:	978-84-457-3292-2
D.L.:	BI 242-2013

Investigador principal

Edorta Elizagarate Zabala. Psiquiatra Unidad Psicosis Refractaria. Hospital Psiquiátrico de Álava. Red de Salud Mental de Álava. Osakidetza.

Miembros del equipo de investigación

Pedro Sánchez Gómez. Psiquiatra Unidad Psicosis Refractaria. Hospital Psiquiátrico de Álava. Red de Salud Mental de Álava. Osakidetza.

Jesús Ezcurra Sánchez. Psiquiatra Unidad Corta Estancia. Hospital Psiquiátrico de Álava. Red de Salud Mental de Álava. Osakidetza.

Javier Peña Lasa. Psicólogo. Universidad de Deusto. Bilbao (Bizkaia).

Miguel Gutiérrez Fraile. Psiquiatra Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava)

Jose Ramón Peciña Apaolaza. Psicólogo. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Revisores Externos

Miguel Bernardo Arroyo. Psiquiatra. Director del programa Esquizofrenia Clinic (PEC). Hospital Clinic de Barcelona.

Iñaki Eguiluz Uruchurtu. Servicio de psiquiatría. Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo). Bizkaia.

Coordinación y Administración del proyecto

Iñaki Gutiérrez Ibarluzea, Asun Gutiérrez Iglesias y Ana B. Arcellares. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba. Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz. (Araba/Álava).

ÍNDICE

RESÚMENES ESTRUCTURADOS	11
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. Introducción: esquizofrenia refractaria a tratamiento	25
1.2. Criterios de investigación para la esquizofrenia refractaria a tratamiento	25
1.3. Problemas conceptuales con las definiciones de esquizofrenia refractaria a tratamiento ..	26
1.4. Prevalencia de la esquizofrenia refractaria a tratamiento	27
1.5. Curso de la esquizofrenia refractaria	28
1.6. Variables clínicas y demográficas asociadas con la refractariedad al tratamiento	28
1.7. Conclusiones.....	29
1.8. Recomendaciones.....	29
1.9. Bibliografía.....	30
2. OBJETIVOS	35
3. METODOLOGÍA.....	39
4. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICAS-BIOLÓGICAS	43
4.1. Estudios de tratamiento con antipsicóticos clásicos.....	45
4.2. Estudios de tratamiento con antipsicóticos atípicos.....	52
4.3. Estudio de tratamiento con megadosis de antipsicóticos	62
4.4. Efectos secundarios de los antipsicóticos.....	65
4.5. Estrategias de combinación de antipsicóticos	81
4.6. Estrategias de potenciación de antipsicóticos: litio, anticomieles, benzodiazepinas, antidepresivos, ácidos grasos poliinsaturados, aminoácidos, estimuladores de la cognición, glutamatergicos.....	87
4.7. Eficacia de clozapina	97
4.8. TEC en la esquizofrenia refractaria.....	117
4.9. Psicocirugía en esquizofrenia	124
4.10. Estimulación magnética transcraneal y esquizofrenia refractaria	128
5. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PSICOLÓGICAS E INTERVENCIONES PSICOSOCIALES.....	135
5.1. Rehabilitación vocacional.....	137
5.2. Intervenciones familiares	145
5.3. Terapia de conducta	154
5.4. Tratamiento cognitivo de la esquizofrenia refractaria	156
5.5. Psicoeducación	163

5.6. Tratamiento asertivo comunitario	169
5.7. Terapias de grupo	175
5.8. Rehabilitación neuropsicológica	178
5.9. Psicoterapia psicoanalítica y psicodinámica	183
5.10. Terapias por el arte (arteterapia)	188
6. RESUMEN DE RECOMENDACIONES GENERALES PARA LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA	197
6.1. Estrategias de tratamiento farmacológicas-biológicas	199
6.2. Estrategias de tratamiento psicosociales	199
7. ANEXO	203
7.1. Tablas de resultados	205
Tabla 2.1. Meta-análisis de eficacia tratamiento agudo y de mantenimiento de los antipsicóticos de primera generación.....	205
Tabla 2.2. Estudios Comparativos APG versus ASG en tratamiento en fase aguda.....	205
Tabla 2.3. Resultados en prevención recaída en estudios comparativos ASG versus APG (Haloperidol)	207
Tabla 2.4. Resultados de los estudios de comparación entre APG y ASG en la esquizofrenia refractaria	208
Tabla 2.5. Estudios comparativos antipsicóticos primera generación (APG) vs antipsicóticos segunda generación en personas con síntomas negativos persistentes.	210
Tabla 3.1. Estudios con ASG. Estudios con Amisulpride	211
Tabla 3.2. Estudios comparativos Risperidona vs Clozapina.....	212
Tabla 3.3. Estudios de comparación de olanzapina vs APG	212
Tabla 3.4. Estudios de comparación aripiprazol vs APG.....	212
Tabla 4.1. Metanálisis que estudian la eficacia del tratamiento combinado de antipsicóticos en la esquizofrenia.	213
Tabla 5.1. Estudios con carbamazepina y valproato como potenciadores acción antipsicóticos	214
Tabla 5.2. Estudios con Lamotrigina como potenciador acción antipsicóticos.....	215
Tabla 5.3. Estudios con Antidepresivos como potenciadores acción antipsicóticos	216
Tabla 5.4. Estudios con Benzodiacepinas como potenciadoras acción antipsicóticos	217
Tabla 5.5. Estudios con β -Bloqueantes como potenciadores acción antipsicóticos	218
Tabla 5.6. Estudios con estimuladores de la cognición, anticolinesterásicos como potenciadores acción antipsicóticos.	218
Tabla 5.7. Estudios con fármacos glutamatérgicos como potenciadores acción antipsicóticos. ..	219
Tabla 5.8. Estudios con litio como potenciadores acción antipsicóticos.....	220
Tabla 5.9. Estudios con fármacos monoaminérgicos como potenciadores acción antipsicóticos ..	220
Tabla 5.10. Estudios con ácidos grasos poliinsaturados como potenciadores acción antipsicóticos	221

Tabla 6.1. Estudios comparativos de Clozapina con Antipsicóticos de primera generación o convencionales.	221
Tabla 6.2. Estudios comparativos de Clozapina con Olanzapina	222
Tabla 6.3. Estudios comparativos de Clozapina y Risperidona	222
Tabla 7.1. Metanálisis y revisiones que estudian la eficacia de la TEC en esquizofrenia.	223
Tabla 7.2. Comparación TEC+ antipsicóticos Vs TEC simulada+ antipsicóticos (estudios incluidos en metanálisis Cochrane).....	224
Tabla 7.3. Estudios con TEC en Esquizofrenia Refractaria	225
Tabla 8.1. Estudios de eficacia de la Psicocirugía en Esquizofrenia	227
Tabla 9.1. Meta-análisis y revisiones de EMT en Esquizofrenia	229
Tabla 9.2. EMT para tratamiento de alucinaciones auditivas (Meta-análisis Aleman A, 2007) ...	230
Tabla 9.3. Estudios excluidos en Meta-análisis.....	231
Tabla 9.4. Tabla Haraldsson (2004)	231
Tabla 9.5. Tabla CORDES J. (2006) (Síntomas negativos) (no incluidos en Haraldsson) (estudios no mencionados previamente).....	232
Tabla 9.6. Estudios recientes no incluidos en revisiones anteriores (rEMT de alta frecuencia en síntomas negativos).....	233
Tabla 9.7. Estudios recientes no incluidos en revisiones anteriores (rEMT de baja frecuencia en alucinaciones auditivas).....	233
Tabla 10.1. Comparación de entrenamiento prevocacional con empleo con apoyo.....	234
Tabla 10.2. Comparación de entrenamiento prevocacional con cuidados estandarizados de psiquiatría.....	234
Tabla 10.3. Estudios adicionales incluidos en el meta-análisis de Twanley y cols, 2003)	235
Tabla 10.4. Ensayos clínicos randomizados que evalúan los efectos de la rehabilitación cognitiva en la rehabilitación vocacional.	235
Tabla 11.1. Metanálisis y revisiones que estudian eficacia de las Intervenciones Familiares en esquizofrenia.....	236
Tabla 12.1. Comparación entre terapia cognitiva más cuidados estándar versus cuidados estándar en exclusiva. Revisión Cochrane (Jones y cols, 2004).....	237
Tabla 12.2. Comparación entre Terapia cognitiva más cuidados estándar versus Psicoterapia de apoyo más cuidados estándar. Revisión Cochrane (Jones y cols, 2004)	238
Tabla 12.3. Ensayos clínicos incluidos para el metanálisis de la revisión de Pilling y cols, (2002) Cochrane (Jones y cols, 2004) y la guía NICE (NICE, 2009).	239
Tabla 12.4. Comparación Terapia Cognitiva versus cuidados psiquiátricos estándar (NICE, 2009) ..	240
Tabla 13.1. Metanálisis y revisiones que estudian eficacia de psicoeducación en esquizofrenia	241
Tabla 14.1. Estudios de eficacia del Tratamiento Asertivo Comunitario (TAC)	242
Tabla 14.2. Estudios coste eficacia del Tratamiento asertivo comunitario	243
Tabla 14.3. Estudios con Tratamiento Asertivo Comunitario.....	244
Tabla 14.4. Estudios con Tratamiento Asertivo Comunitario.....	245
Tabla 14.5. Estudios con Terapia Asertivo Comunitaria.....	246

Tabla 15.1. Metanálisis sobre rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia.	247
Tabla 15.2. Resultados cognitivos, sobre síntomas y funcionalidad. McGurk y cols, 2007.	249
Tabla 15.3. Resultados cognitivos en el seguimiento. NICE. 2009	249
Tabla 16.1. Estudios metanalíticos en psicoterapia psicoanalítica y psicodinámica	249
Tabla 16.2. Psicoterapia psicodinámica individual vs medicación (Malmberg y cols, 2001)	250
Tabla 16.3. Psicoterapia psicodinámica individual más medicación vs medicación (Malmberg y cols, 2001).....	250
Tabla 16.4. Psicoterapia psicodinámica orientada al insight vs psicoterapia orientada a la realidad (Malmberg y cols, 2001)	250
Tabla 16.5. Psicoterapia psicodinámica individual vs psicoterapia de grupo (Malmberg y cols, 2001).....	251
Tabla 16.6. Psicoterapia psicodinámica individual más medicación vs psicoterapia psicodinámica individual (Malmberg y cols, 2001).....	251
Tabla 16.7. Terapias psicoanalíticas y psicodinámicas vs cualquier control (NICE, 2009)	251
Tabla 17.1. Metanálisis sobre la eficacia de las arteterapias en la esquizofrenia	252
Tabla 17.2. Musicoterapia frente a cuidados estándar (Gold y cols, 2005).....	252
Tabla 17.3. Comparación de las arteterapias frente a los cuidados estándar (NICE, 2009)	253

RESÚMENES ESTRUCTURADOS

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA O ESQUIZOFRENIA RESISTENTE A TRATAMIENTO

Autores: Elizagarate E, Ezcurra J, Larumbe J, Mendiola N, Napal O, Ojeda N, Peña J, Sánchez P, Yoller AB.

Tecnología: Diagnóstico y tratamiento

Palabras Clave MESH: Refractory Schizophrenia, Treatment Resistant Schizophrenia

Otras palabras Clave: Schizophrenia Resistant to treatment, Psychosocials interventions in schizophrenia, Pharmacological interventions in schizophrenia

Fecha: junio 2012

Páginas: 256

Referencias: 854

Lenguaje: Castellano, resúmenes en castellano, euskera e inglés

ISBN: 978-84-457-3292-2

INTRODUCCIÓN

Tomando como modelo las depresiones resistentes (Pichot 1974, Angst 1984) se puede proponer la siguiente definición de las esquizofrenias resistentes: "conjunto de esquizofrenias en cuya evolución no influyen las medidas terapéuticas". Sin embargo, contrariamente a la enfermedad depresiva, que es de un modo general una afección aguda cuya semiología se conoce bien, de duración limitada y curable con buenas prácticas clínicas, la esquizofrenia resistente a tratamiento se caracteriza por su cronicidad, su polimorfismo sintomático, su evolución mal conocida y un tratamiento mal codificado. La diversa y fluctuante consideración de los criterios de mejoría supuso datos contradictorios sobre porcentajes de pacientes que alcanzaban mejoría. Conceptos como remisión y recuperación no fueron aún establecidos. En meta-análisis de los años 90 del pasado siglo se dan cifras de un 40'2% de los pacientes; se les consideró con resultado de mejoría, entendida ésta como remisión, sin síntomas residuales ni deficitarios, socialmente restablecidos y trabajando o viviendo de forma independiente. Es de destacar que el resultado era mejor significativamente cuando se utilizaban criterios diagnósticos no restrictivos (DSM II, ICD 8, ICD 9, o cuando simplemente no había ningún criterio comparativamente a la valoración de los resultados con criterios diagnósticos restrictivos (DSM-III-R, Feighner, etc) (Hegarty, Baldesarini y Tohen, 1994). En definitiva, menos de la mitad de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia han mostrado sustanciales mejorías clínicas tras seguimientos alrededor de los 6 años. Uno de los aspectos más importantes suscitados en estos últimos años en la literatura se refiere a la esquizofrenia Refractaria o esquizofrenia resistente al tratamiento. Alrededor de un 25% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia experimentan una mejoría clínica muy reducida con el tratamiento antipsicótico. No solamente es la recuperación clínica la que está comprometida sino que su tratamiento como grupo constituye un problema persistente de salud pública. Los pacientes con resistencia al tratamiento permanecen sintomáticamente activos y requieren períodos de hospitalización extensos. A reseñar que, además, la probabilidad de devenir refractario al tratamiento se incrementa con el curso de la enfermedad desde un 15% de no respondedores en el primer episodio comparado con el 25-20% en los siguientes episodios psicóticos.

Diversos autores han tratado de definir refractariedad a los tratamientos antipsicóticos. Los más extendidos hasta la fecha son los de Kane (1988). Aunque estos criterios fueron aceptados por la mayor parte de la comunidad científica, han recibido numerosas críticas hasta el punto que actualmente no se consideran operativos, o bien, que se limitan a aspectos muy parciales de la refractariedad en esquizofrenia. En esta guía se aborda este tema y se plantea la admisión de criterios de refractariedad acorde con los grupos que desarrollan actualmente criterios de remisión (Andreasen y cols, 2005).

OBJETIVOS

- Sistematizar la variedad de criterios de inclusión en la Esquizofrenia Refractaria.
- Sistematizar concepto de remisión en esquizofrenia.
- Estudiar el impacto de los componentes de mayor dificultad en el tratamiento: cognición, suicidio y violencia.
- Generar una guía de tratamientos farmacológicos y psicosociales eficaces en esquizofrenia refractaria, que sirva como orientación clínica para psiquiatras y psicólogos y enfermería especializada en Salud Mental.

MÉTODOS

- Revisión sistematizada de la literatura científica de los últimos años en las bases de datos más comunes en medicina y en instituciones internacionales de referencia. Identificación de guías internacionales y nacionales existentes en esta área.
- Identificación y listado de otros métodos de tratamiento, técnicas y programas estandarizados en psiquiatría, empleados en psicosis, descritos en artículos científicos y centros clínicos y experimentales en función de la calidad científica.
- Selección de las intervenciones en función de las evidencias de eficacia, el índice de impacto de las publicaciones y trayectoria del grupo investigador /clínico.

Se han incluido las siguientes fuentes:

Guías Clínicas: Guía Clínica para trastornos psiquiátricos de la American Psychiatric Association, Gaskell and the British Psychological Society, *International Journal of Psychiatry and Clinical Practice* (Algorithms for acute pharmacotherapy in treatment of schizophrenia disorders), Expert Consensus Guideline series (1999 y 2003), The Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders, Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia, National Institute for Clinical Excellence (Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care años 2002 y 2009), The Schizophrenia PORT Pharmacological Treatment Recommendations, The World Federations of Societies of Biological Psychiatry (Treatment Guidelines on Schizophrenia).

Bases de Datos: Medline, Central (Cochrane Library), OVID. MeSH: Schizophrenia. Treatment. Refractory Schizophrenia. Psychosocial Interventions.

Textbooks: Textbook of Schizophrenia (Lieberman). Schizophrenia (Hirsch & Weinberger). Textbook of Psychopharmacology (Schatzberg & Nemeroff).

Análisis económico: SI NO Opinión de expertos: SI NO

RESULTADOS

La guía propone criterios de remisión según consenso actual tras revisión del tema. Elabora definiciones de esquizofrenia refractaria. Propone con diversos niveles de evidencia estrategias de tratamiento farmacológicas biológicas redactando conclusiones para cada apartado y recomendaciones. La Guía define las estrategias de tratamiento psicosociales en Esquizofrenia Refractaria, propone las mismas con los diferentes niveles de evidencia redactando para cada apartado conclusiones y recomendaciones.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El grupo redactor de la presente guía propone la definición de esquizofrenia resistente a tratamiento a las personas que no alcancen el umbral mínimo para ser considerado en remisión, según los criterios de remisión de Andreasen. En cuanto a las estrategias de tratamiento farmacológicas biológicas, se realizan recomendaciones y conclusiones para clozapina, antipsicóticos de primera y segunda generación, uso de dosis altas, efectos secundarios de los antipsicóticos, la politerapia antipsicótica, la potenciación antipsicótica, la terapia electroconvulsiva y la terapia de estimulación transcraneal magnética. En lo que respecta a las estrategias de tratamiento psicosociales, se revisan y establecen conclusiones y recomendaciones para: rehabilitación vocacional, intervenciones familiares, terapia de conducta, terapia de reestructuración cognitiva o terapia cognitiva de la esquizofrenia, psicoeducación, terapia asertivo comunitaria, psicoterapia de grupo, rehabilitación neuropsicológica, psicoterapias psicoanalíticas y psicodinámicas y, por fin, terapias por el arte o arteterapia en esquizofrenia.

La guía está estructurada según un gradiente de evidencia en las estrategias para el abordaje de la esquizofrenia resistente buscando pragmatismo y utilidad. Entendemos que la guía permite que sea aplicable para la evaluación de las estrategias terapéuticas al uso y, en ese contexto, pueda ayudar a la planificación de los recursos sanitarios. Se ha hecho especial énfasis en mostrar los puntos positivos y negativos de la práctica actual en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a tratamiento y, por lo tanto, orienta hacia las prioridades y necesidades de la investigación en este ámbito.

LABURPEN EGITURATUA

Izenburua: ESKIZOFRENIA SENDAGOGORRERAKO EDO TRATAMENDUARI ERRESISTENTZIA DION ESKIZOFRENIARAKO ESTRATEGIA TERAPEUTIKOAK

Egileak: Elizagarate E, Ezcurra J, Larumbe J, Mendiola N, Napal O, Ojeda N, Peña J, Sánchez P, Yoller AB.

Teknologia: Diagnostikoa eta tratamendua

MESH Gako-hitzak: Refractory Schizophrenia, Treatment Resistant Schizophrenia

Beste gako-hitz batzuk: Schizophrenia Resistant to treatment, Psychosocials interventions in schizophrenia, Pharmacological interventions in schizophrenia

Data: 2012ko ekaina

Orrialdeak: 256

Erreferentziak: 854

Hizkuntza: Gaztelania, laburpenak gaztelania, euskaraz eta ingelesez

ISBN: 978-84-457-3292-2

SARRERA

Depresio erresistenteak (Pichot 1974, Angst 1984) eredutzat hartuta, eskizofrenia erresistenteen definizio hau proposa daiteke: "eskizofrenia multzoa, neurri terapeutikoez bere bilakaeran eraginik egiten ez dutenak". Gaixotasun depresiboa oro har afekzio akutu bat da, eta haren semiologia ondo ezagutzen dugu, iraupen mugatua du eta praktika kliniko onen bidez senda daiteke. Hala ere, gaixotasun depresiboa ez bezala, tratamenduari erresistentzia dion eskizofreniaren ezaugarriak dira kronikoa izatea, hainbat sintoma-mota izatea, bilakaera ezezaguna eta gaizki kodetutako tratamendua. Hobekuntza-irizpideen kontsiderazio askotariko eta gorabeheratsuen ondorioz, hobera egiten zuten gaixoen ehunekoei buruzko datu kontraesankorrak jaso ziren. Zenbait kontzeptu, besteak beste arintzea eta sendatzea, ez ziren oraindik ezarri. 1990eko hamarkadako metaanalisien arabera, gaixoen % 40,2k hobera egin zutela jo zen. Hobekuntza hori arintze gisa hartu zen, hondakin-sintomarik eta sintoma defizitariorik gabe, eta gaixoak gizarteratuta eta mendekotasunik gabe lan egiten edo bizitzen zeudela. Azpimarratu behar da emaitza nabarmen hobe zela diagnostiko-irizpide ez murriztaileak erabiltzen zirenean (DSM II, ICD 8, ICD 9), edo diagnostiko-irizpide murriztaileekin lotutako emaitzen balorazioa alderatzen zuen irizpide diagnostikorik ez zegoenean (DSM-III-R, Feighner, etab.) (Hegarty, Baldesarini eta Tohen, 1994). Laburbilduz, eskizofrenia diagnostikatu zaien gaixoen erdiak baino gutxiagok hobekuntza kliniko nabarmenak izan dituzte 6 urte inguruko jarraipenen ondoren. Azken urteetan literaturan sortutako alderdirik garrantzitsuenetako bat eskizofrenia sendagorrrari edo tratamenduari erresistentzia dion eskizofreniari buruzkoa da. Eskizofrenia diagnostikatu zaien gaixoen % 25 inguruk hobekuntza kliniko oso murrizta izaten dute tratamendu antipsikotikoarekin. Sendatze klinikoaz gainera, eskizofreniaren tratamenduak ere, talde gisa, osasun publikoaren arazo izaten jarraitzen du. Tratamenduari erresistentzia dioten gaixoak sintomatikoki aktiboak dira, eta egonaldi luzeak igaro behar izaten dituzte ospitalean. Gainera, aipatu behar da tratamenduarekiko sendagorria izateko probabilitatea handitu egiten dela gaixotasunak aurrera egin ahala; lehen gertakarian % 15ek ez diote erantzuten tratamenduari, eta hurrengo gertakari psikotikoetan ehunekoa % 20-25ekoa izaten da.

Zenbait egile tratamendu antipsikotikoekiko sendagogortasuna definitzen saiatu dira. Gaur arte, hedatuenak Kane-renak dira (1988). Nahiz eta komunitate zientifikoaren zati handi batek onartu, kritika ugari jaso dituzte, eta horren ondorioz, gaur egun ez dira operatiboak, edo eskizofreniako sendagogortasunaren oso alderdi partzialei dagokienez baino ez. Gida honetan, gai horri helduko zaio eta sendagogortasun-irizpideak onartzea planteatzen da, egun arintze-irizpideak garatzen dituzten taldeen arabera (Andreasen eta laguntzaileak, 2005).

HELBURUAK

- Eskizofrenia sendagogorrean sartzeko irizpideak sistematizatzea.
- Eskizofrenian arintze kontzeptua sistematizatzea.
- Tratamenduan zailtasun handiena duten osagaien inpaktua aztertzea: kognizioa, suizidioa eta indarkeria.
- Eskizofrenia sendagogorrean eraginkorrak diren tratamendu farmakologikoen eta psikosozialen gida bat sortzea, psikiatrentzat eta psikologoentzat eta osasun mentalean espezializatutako erizaintzat orientabide gisa balioko duena.

METODOAK

- Medikuntzako eta erreferentziako nazioarteko erakundeetako datu-base ohikoenetan, azken urteetako literatura zientifikoaren berrikusketa sistematizatu egitea. Arlo horretan dauden nazioarteko eta estatuko gidak identifikatzea.
- Psikiatrian estandarizatutako beste tratamendu-metodo, teknika eta programa batzuk identifikatzea eta zerrendatzea, artikuluko zientifikoetan eta zentro klinikoetan eta esperimetaletan deskribatutako psikosietan erabilitakoa, zientzia-kalitatearen arabera.
- Esku-hartzeak hautatzea, eraginkortasunaren, argitalpenen inpaktuaren adierazleen eta talde ikertzailearen/klinikoaren ibilbidearen arabera.

Iturri hauek erabili dira:

Gida klinikoak: American Psychiatric Association elkartearen nahasmendu psikiatrikoetarako gida klinikoak, Gaskell and the British Psychological Society, International Journal of Psychiatry and Clinical Practice (Algoritms for acute pharmacotherapy in treatment of schizophrenia disorders), Expert Consensus Guideline series (1999 eta 2003), The Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders, Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia, National Institute for Clinical Excellence (Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care, 2002 eta 2009), The Schizophrenia PORT Pharmacological Treatment Recommendations, The World Federations of Societies of Biological Psychiatry (Treatment Guidelines on Schizophrenia).

Datu-baseak: Medline, Central (Cochrane Library), OVID. MeSH: Schizophrenia. Treatment. Refractory Schizophrenia. Psychosocial Interventions.

Testu-liburuak: Textbook of Schizophrenia (Lieberman). Schizophrenia (Hirsch & Weinberger). Textbook of Psychopharmacology (Schatzberg & Nemeroff).

Azterketa ekonomikoa: BAI EZ Adituen iritzia: BAI EZ

EMAITZAK

Gidak arintze-irizpideak proposatzen ditu, gaia berrikusi ondoren lortu dugun egungo adostasuna kontuan hartuta. Eskizofrenia sendagogorraren definizioak egiten ditu. Tratamendu farmakologiko biologikoen estrategiak proposatzen ditu, zenbait ebidentzia-mailatakoak, eta atal bakoitzerako ondorioak eta gomendioak ematen ditu. Gidak eskizofrenia sendagogorrerako tratamendu psikosozialen estrategiak definitzen ditu, atal bakoitzari dagozkion ebidentzia-mailekin, eta atal bakoitzerako ondorioak eta gomendioak ematen ditu.

ONDORIOAK ETA GOMENDIOAK

Gida hau idatzi duen taldeak tratamenduari erresistentzia dion eskizofreniaren definizioa proposatzen die Andreasenen arintze-irizpideen arabera arintzen ari den gaixotasuntzat hartzeko gutxieneko atalasea iristen ez diren pertsoneri. Tratamendu farmakologiko biologikoen estrategiei dagokienez, gomendioak eta ondorioak egiten dira hauentzat: clozapina, lehen eta bigarren belaunaldiko antipsikotikoak, dosi altuen erabilera, antipsikotikoen albo-ondorioak, polterapia antipsikotikoa, areagotze antipsikotikoa, terapia elektrokonbuntzioa eta estimulazio transkraneal magnetikoko terapia. Tratamendu psikosozialen estrategiei dagokienez, ondorioak eta gomendioak ezartzen dira hauentzat: bokaziozko errehabilitazioa, senideen esku-hartzeak, jokabide-terapia, berregituratze kognitiboko terapia edo eskizofreniaren terapia kognitiboa, psikohezkuntza, asertzio-terapia komunitarioa, taldeko psikoterapia, errehabilitazio neuropsikologikoa, psikoterapia psikoanalitikoak eta psikodinamikoak eta, azkenean, arte bidezko terapiak edo eskizofreniarako arteterapia.

Estrategietako ebidentzia-gradiente baten arabera egituratuta dago gida, eta eskizofrenia erresistenteari heltzeko pragmatismoa eta erabilgarritasuna bilatzen ditu. Gure ustez, erabiltzen ari diren estrategia terapeutikoak ebaluatzeko aplikatu daitezke gida, eta testuinguru horretan, osasun-baliabideak planifikatzen lagundu dezake. Bereziki nabarmendu dira tratamenduari erresistentzia dion eskizofreniaren egungo tratamenduaren puntu positiboak eta negatiboak, eta horrenbestez, esparru horretako ikerketaren lehentasunetara eta beharretara bideratzen da.

STRUCTURED SUMMARY

Title: THERAPEUTIC STRATEGIES IN REFRACTORY SCHIZOPHRENIA OR TREATMENT RESISTANT SCHIZOPHRENIA

Authors: Elizagarate E, Ezcurra J, Larumbe J, Mendiola N, Napal O, Ojeda N, Peña J, Sánchez P, Yoller AB.

Technology: Diagnosis and treatment

MESH keywords: Refractory Schizophrenia, Treatment Resistant Schizophrenia

Other keywords: Schizophrenia Resistant to treatment, Psychosocial interventions in schizophrenia, Pharmacological interventions in schizophrenia

Date: June 2012

Pages: 256

References: 854

Language: Spanish, abstracts in Spanish, Basque and English

ISBN: 978-84-457-3292-2

INTRODUCTION

Using resistant depressions as a model (Pichot 1974, Angst 1984), the following definition of treatment-resistant schizophrenia may be proposed: "a set of schizophrenias, the development of which is not influenced by therapeutic measures". Nevertheless, unlike depressive disease, which is generally an acute affection, the semiology of which is well known, of limited duration and curable with good clinical results, treatment-resistant schizophrenia is characterised by its chronicity, its symptomatic polymorphism, its poorly-understood development and poorly-codified treatment. The dissimilar and variable assessment of improvement criteria led to contradictory data on the percentages of patients who experienced an improvement. Concepts such as remission and recovery had not been established as yet. The meta-analyses performed in the 1990s showed that 40.2% of patients were considered to have experienced an improvement, this being understood as remission without residual or negative symptoms, re-established in society and working or living in an independent manner. It is important to note that the outcome was significantly better when non-restrictive diagnostic criteria were used (DSM II, ICD 8, ICD 9), or simply when there was no other comparative criteria to the outcomes assessment with restrictive diagnostic criteria (DSM-III-R, Feighner, etc.) (Hegarty, Baldesarini and Tohen, 1994). In short, less than half the patients diagnosed with schizophrenia have shown substantial clinical improvements after monitoring their condition for about six years. One of the most important aspects that have arisen in recent years in the literature refers to refractory schizophrenia or treatment resistant schizophrenias. About 25% of patients diagnosed with schizophrenia experience much reduced clinical improvement with anti-psychotic treatment. Not only is clinical recovery compromised but its treatment as a subgroup of patients represents a persistent public health problem. Treatment resistant patients remain symptomatically active and require extensive periods of hospitalisation. It should be pointed out furthermore, that the probability of patients being refractory to treatment as the disease follows its course increases from 15% of non-responders in the first episode, to 25-20% in the following psychotic episodes.

Several authors have tried to define the refractory nature of anti-psychotic treatments. The most extensive until now are those of Kane (1988). Although these were accepted by most of the scientific community, they have been the subject of numerous criticisms to the point where at this time they are non-operative or at least refer to very partial aspects of refractarity in schizophrenia. This guideline deals with this subject and proposes the admission of refractarity criteria in accordance with the groups that are developing remission criteria at this time (Andreasen and cols 2005).

AIMS

- Systematise the multiplicity of inclusion criteria in Refractory Schizophrenia.
- Systematise the remission concept in schizophrenia.
- Study the impact of those components of greatest difficulty in the treatment: cognition, suicide and violence.
- Create a guideline of efficient pharmacological and psychosocial treatments in refractory schizophrenias that can be used for the clinical orientation of psychiatrists, psychologists and nurses specialised in Mental Health.

METHODS

- Systematic review of the scientific literature over recent years in the most common databases in medicine and in international reference institutions. Identification of national and international guidelines existing in this field.
- Identification and listing of other treatment methods, techniques and standardised programmes in psychiatry, used in the psychoses described in scientific articles and clinical and experimental centres in accordance with the scientific quality.
- Selection of treatments in accordance with evidence of their efficacy, the impact rate of publications and the experience of the research/clinical group.

The following sources have been included:

Clinical Guidelines: Clinical Guideline for psychiatric disorders of the American Psychiatric Association, Gaskell and the British Psychological Society, International Journal of Psychiatry and Clinical Practice (Algorithms for acute pharmacotherapy in treatment of schizophrenia disorders), Expert Consensus Guideline series (1999 y 2003), The Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders, Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia, National Institute for Clinical Excellence (Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care, years 2002 and 2009), The Schizophrenia PORT Pharmacological Treatment Recommendations. The World Federations of Societies of Biological Psychiatry (Treatment Guidelines on Schizophrenia).

Databases: Medline, Central (Cochrane Library), OVID. MeSH: Schizophrenia, Treatment Resistant Schizophrenia Psychosocial Interventions.

Textbooks: Textbook of Schizophrenia (Lieberman). Schizophrenia (Hirsch & Weinberger). Textbook of Psychopharmacology (Schatzberg & Nemeroff).

Economic analysis: YES NO Expert opinion: YES NO

RESULTS

The guideline proposes remission criteria in accordance with generally-agreed principles at this time, following a review of this subject. It develops definitions of refractory schizophrenia. The paper proposes several different levels of strategic evidence of pharmacological-biological treatment, drawing up conclusions and recommendations for each section. The guideline defines strategies for psychosocial treatment in Refractory Schizophrenia, proposes these with different levels of evidence, and draws up conclusions and recommendations for each section.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS:

The team that has drawn up this Guideline proposes the following definition of treatment resistant schizophrenia: those persons who do not reach the minimum remission threshold in accordance with Andreasen's criteria. With regard to pharmacological/biological treatment strategies, recommendations and conclusions are made for clozapine, first and second generation antipsychotics, secondary effects of antipsychotics, antipsychotic polytherapy, antipsychotic enhancements, electroconvulsive therapy and magnetic transcranial stimulation therapy. With regard to psychosocial treatment strategies, a number of conclusions and recommendations are reviewed and established for: vocational rehabilitation, family interventions, behavioural therapy, cognitive restructuring therapy or cognitive therapy of schizophrenia, psychoeducation, community assertive therapy, group psychotherapy, neuropsychological rehabilitation, psychoanalytical and psychodynamic psychotherapies and finally, art therapies or art therapy for schizophrenia.

The guideline is structured according to a gradient of evidence in strategies for dealing with resistant schizophrenia based on pragmatism and utility criteria. We understand that the guideline may be applied to the evaluation of widely used therapeutic strategies and in this context, may help in the planning of health resources. Special emphasis has been placed on revealing the positive and negative aspects of current practice in the treatment of treatment resistant schizophrenia and is therefore oriented towards priorities and requirements of the research in this field.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN A LA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE A TRATAMIENTO

La esquizofrenia resistente a tratamiento se caracteriza por su cronicidad, su polimorfismo sintomático, su evolución mal conocida y un tratamiento mal codificado. La diversa y fluctuante consideración de los criterios de mejoría supuso datos contradictorios sobre porcentajes de pacientes que alcanzaban mejoría. Conceptos como remisión y recuperación no fueron aún establecidos. En meta-análisis de los años 90 del pasado siglo se dan cifras de un 40'2% de los pacientes; se les consideró con resultado de mejoría, entendida ésta como remisión, sin síntomas residuales ni deficitarios, socialmente restablecidos y trabajando o viviendo de forma independiente. Es de destacar que el resultado era mejor significativamente cuando se utilizaban criterios diagnósticos no restrictivos (DSM II, ICD 8, ICD 9, o cuando, simplemente, no había ningún criterio comparativamente a la valoración de los resultados con criterios diagnósticos restrictivos (DSM-III-R, Feighner, etc) (Hegarty, Baldesarini y Tohen, 1994). En definitiva, menos de la mitad de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia han mostrado sustanciales mejorías clínicas tras seguimientos alrededor de los 6 años. Uno de los aspectos más importantes suscitados en estos últimos años en la literatura se refiere a la esquizofrenia refractaria o esquizofrenia resistente al tratamiento. Alrededor de un 25% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia experimentan una mejoría clínica muy reducida con el tratamiento antipsicótico. No solamente es la recuperación clínica la que está comprometida sino que su tratamiento como grupo constituye un problema persistente de salud pública. Los pacientes con resistencia al tratamiento permanecen sintomáticamente activos y requieren períodos de hospitalización extensos. A reseñar que, además, la probabilidad de devenir refractario al tratamiento se incrementa con el curso de la enfermedad desde un 15% de no respondedores en el primer episodio comparado con el 25-20% en los siguientes episodios psicóticos.

La importancia de la esquizofrenia refractaria a tratamiento ha ido creciendo en las últimas tres décadas a medida que se han propuesto nuevos criterios identificatorios de este subgrupo de esquizofrénicos y ha avanzado la investigación sobre este problema. Delimitar a este tipo de pacientes y profundizar en las posibles características específicas que los distinguen del resto de los esquizofrénicos son hechos importantes porque nos permitirían identificar un grupo específico con una etiología probablemente única, con una base genética igualmente específica o sentar las bases de una interacción gen-ambiente única para este grupo (Meltzer y Kostakoglu, 2001).

Diversos autores han tratado de definir refractariedad a los tratamientos antipsicóticos. Los más extendidos hasta la fecha son los de Kane (1988). Aunque estos criterios fueron aceptados por la mayor parte de la comunidad científica, han recibido numerosas críticas hasta el punto que actualmente no se consideran operativos, o bien, que se limitan a aspectos muy parciales de la refractariedad en esquizofrenia. En esta guía se aborda este tema y se plantea la admisión de criterios de refractariedad acorde con los grupos que desarrollan actualmente criterios de remisión (Andreasen y cols, 2005).

1.2. CRITERIOS DE INVESTIGACIÓN PARA LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA A TRATAMIENTO

Los criterios de investigación de esquizofrenia refractaria fueron introducidos debido a la ambigüedad conceptual con la que este término venía siendo utilizado. Tradicionalmente, esquizofrenia refractaria era sinónimo de esquizofrenia crónica o pacientes con múltiples rehospitalizaciones (Conley y Buchanan, 1997).

Curiosamente un antipsicótico (la clozapina) ha tenido un papel clave en la gestación del actual concepto de esquizofrenia refractaria. La gravedad de uno de los efectos secundarios de este fármaco (la agranulocitosis) hizo necesario que se delimitara un conjunto de criterios de respuesta a los antipsicóticos clásicos que justificaran en 1986 el riesgo que suponía ensayar y, finalmente, aprobar la comercialización de la clozapina como antipsicótico para el tratamiento de la esquizofrenia en los EEUU. Las autoridades americanas, a partir de este estudio, consideraron que la persistencia de síntomas psicóticos positivos a

pesar de tres ensayos con neurolépticos típicos a dosis adecuadas (altas) y duración suficiente (mínimo de seis semanas), justificaban el riesgo de agranulocitosis que sucedía en un 1% de los pacientes. Estos criterios, tradicionalmente conocidos como criterios de Kane (Kane y cols, 1988), tienen una importancia crucial pues, a pesar de sus inconvenientes, se convirtieron en el patrón oro a partir del cual se compararon diversos antipsicóticos en los pacientes con esquizofrenia refractaria.

1.3. PROBLEMAS CONCEPTUALES CON LAS DEFINICIONES DE ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA A TRATAMIENTO

Desde un punto de vista meramente clínico, los psiquiatras entienden la refractariedad al tratamiento en la esquizofrenia como la presencia de una discapacidad que engloba aspectos funcionales y psicosociales, y que persiste a pesar de haberse realizado varios ensayos de tratamiento adecuados en términos de dosis, duración y cumplimiento (Barnes y cols, 2003).

En este sentido, todos los elementos de la esquizofrenia pueden contribuir a un pobre funcionamiento en la comunidad, incluyendo la persistencia de síntomas positivos y negativos, síntomas afectivos, efectos secundarios de la medicación, deterioro cognoscitivo y conductas disruptivas. Así, la definición de la refractariedad al tratamiento como la mera persistencia de síntomas productivos de la esquizofrenia no explica todo el deterioro funcional que sufren los pacientes pues, como es sabido, hay personas con llamativos síntomas positivos cuya afectación funcional en la vida diaria es más bien reducida frente a otros pacientes con una marcada incapacidad funcional y unos síntomas positivos reducidos.

Como consecuencia de lo anterior, durante los últimos años se ha establecido el reconocimiento de una perspectiva multidimensional en la clínica de la esquizofrenia refractaria así como de la extrema complejidad de las interrelaciones entre sintomatología positiva, negativa, déficits funcionales y alteraciones comportamentales (Brenner y cols, 1990; Meltzer y cols, 1990, Meltzer, 1992).

Otro de los problemas conceptuales que arrastran las definiciones de la esquizofrenia refractaria a tratamiento es la visión dicotómica del conjunto de los esquizofrénicos en dos grupos: respondedores y no respondedores. En la experiencia clínica se demuestra que el grupo de no respondedores dista mucho de ser un grupo homogéneo ya que hay una gran diversidad en el grado de respuesta al tratamiento antipsicótico. No solamente en la experiencia clínica, en estudios experimentales (Wolkowitz y cols, 1988) se demuestra igualmente la existencia dentro de los esquizofrénicos refractarios de un grupo que muestra una respuesta modesta al tratamiento experimental, otro con un mínimo cambio en los síntomas y un tercero que acabará deteriorándose con el tratamiento. Así es más operativo y más real concebir la respuesta como un *continuum*. Esta manera de concebir la *refractariedad* explica mejor la observación clínica de que los pacientes no encajan bien en uno de los dos grupos rígidamente definidos como *respondedores* o *no respondedores* y más bien pueden ser casi todos catalogados como *respondedores subóptimos* (Brenner y cols, 1990, Barnes y cols, 2003). Curiosamente, estos respondedores parciales (que comprende el grueso de pacientes esquizofrénicos) se han convertido en el centro de interés de la investigación terapéutica. El hecho de que ciertos tratamientos (como la clozapina o los abordajes cognitivo-conductuales) hayan demostrado la eficacia en pacientes esquizofrénicos graves, ha hecho que la caracterización y el manejo de los pacientes respondedores parciales estén en constante revisión e interés de la investigación actual.

Como colofón a este apartado diremos que en la situación actual y específicamente durante los últimos cinco años, se ha dado un fenómeno llamativo y, de alguna manera, contradictorio en sí. Por un lado, ha cesado el interés por la esquizofrenia refractaria a tratamiento: no se realizan ensayos clínicos, no hay artículos de nueva investigación al respecto y, en consecuencia, ha desaparecido el interés por la consecución de unos criterios clínicos que permitan reconocer y definir a este importante subgrupo de pacientes.

Pero, por otro lado, un grupo de psiquiatras norteamericanos (probablemente los más influyentes en el campo de la esquizofrenia) publicaron los denominados "criterios de remisión de la esquizofrenia" basa-

dos en el consenso del propio grupo (Andreasen y cols, 2005). El objetivo de este grupo era ofrecer unos criterios objetivos de remisión para ser empleados en los ensayos clínicos y, en segundo lugar, para la clínica. Poco a poco parece que estos “criterios de remisión clínica” van utilizándose cada vez más, especialmente en los EEUU.

Paralelamente, aunque con menor éxito en su difusión Lieberman y cols, (2005) propusieron unos criterios de remisión similares denominados “criterios de recuperación de la UCLA”.

Lo que ninguno de los grupos ha hecho ha sido denominar al grupo de pacientes que no alcanzan el umbral de remisión en ambos criterios.

A falta de un consenso, el grupo redactor de la presente guía propone que sea considerada como esquizofrenia refractaria a tratamiento toda persona que no alcance el umbral mínimo para ser considerado en remisión de acuerdo con los criterios de remisión de Andreasen y cols, (2005). Son tres las razones para esta consideración: el éxito del modelo de Andreasen y colaboradores, la inclusión de un conjunto reducido de ítems a valorar y, en tercer lugar, la presencia de un criterio temporal de remisión de los síntomas: seis meses.

El uso de estos criterios objetivos dará rigor y uniformizará las decisiones que deben ser tomadas cuando nos encontramos ante un proceso esquizofrénico que consideramos no respondedor al tratamiento. No en vano, las decisiones terapéuticas tales como la sustitución de fármacos, el empleo de la combinación de fármacos, el uso de altas dosis, el empleo de fármacos con efectos secundarios más peligrosos, la prolongación de estancias hospitalarias, etc. son todas medidas que implican riesgo para el paciente y un alto coste económico que deben ser sopesadas antes de ser ejecutadas.

1.4. PREVALENCIA DE LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA A TRATAMIENTO

Como es esperable, los datos de prevalencia varían en función del diseño del estudio, la procedencia de la muestra y los criterios de esquizofrenia refractaria utilizados. En muestras de pacientes hospitalizados, cuando se usan los restrictivos criterios de Kane, las cifras de pacientes refractarios llegan hasta el 60% (Essock y cols, 1996). En este estudio la sobre-representación de pacientes refractarios se explica por tratarse de pacientes crónicos, institucionalizados en un hospital público norteamericano y de clase social baja.

Utilizando los mismos criterios diagnósticos, cuando la muestra procede de la comunidad en el mismo país, las cifras de prevalencia se reducen a la mitad, el 30% (Juarez-Reyes y cols, 1995). Sin embargo, cuando se utilizan criterios menos estrictos que los de Kane, estas cifras se disparan aún en presencia de pacientes no institucionalizados, como en el mismo estudio anterior donde la prevalencia alcanza el 42,9%.

En un importante estudio de revisión de resultados a largo plazo de la esquizofrenia liderado por Hegarty y colaboradores (1994), se realizó un meta-análisis de los estudios de resultado de 368 cohortes publicados entre 1895 y 1991. La proporción media de pacientes a lo largo de todo el siglo para los que se consideró que presentaron un buen resultado llegó al 40,2%. En la época pre-neuroléptica, el porcentaje medio de buen resultado era del 34,9%. Tras la introducción de los neurolépticos, el porcentaje ascendió hasta el 48,5% y cayó de nuevo hasta el 36,4% en la última década del siglo XX. Dicho de otra manera, la mayor parte de los pacientes esquizofrénicos no consiguen alcanzar una buena respuesta con el tratamiento neuroléptico ya sea por la persistencia de síntomas psicóticos productivos, ya sea por un pobre funcionamiento social o por ambas razones.

Es difícil explicar este declive en la eficacia del tratamiento neuroléptico tras 1986. Meltzer y Kostakoglu (2001) sostienen que se puede explicar por los cambios en los criterios y modas diagnósticas con menos pacientes con trastorno bipolar o trastorno esquizotípico mal diagnosticados de esquizofrenia, o por cambios en los sistemas sanitarios.

En resumen: un resultado pobre es la norma más que la excepción en la esquizofrenia, especialmente cuando se tienen criterios sintomáticos más amplios que la mera fluctuación de los síntomas positivos.

1.5. CURSO DE LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

Carecemos de estudios longitudinales suficientes que nos permitan extraer conclusiones de cómo evoluciona la esquizofrenia a lo largo de los años desde el primer episodio psicótico. No podemos afirmar, en consecuencia, si la refractariedad al tratamiento está presente desde el debut de la enfermedad o, por el contrario, se va desarrollando con el tiempo.

Parece que el grueso de los pacientes con un primer episodio psicótico responde inicialmente bien al tratamiento antipsicótico. No obstante, se ha aportado datos de que entre un 5 y un 20% de los pacientes con un primer episodio psicótico ya presenta síntomas positivos persistentes a pesar del tratamiento (Meltzer y Kostakoglu, 2001). Estos estudios señalan, además, que los pacientes que presentan síntomas psicóticos persistentes iniciales, continuarán con dichos síntomas a lo largo de la enfermedad además de síntomas negativos, cognoscitivos y una pobre función social y ajuste laboral.

Se ha intentado encontrar diferencias entre aquellos pacientes que presentan resistencia al tratamiento desde el inicio y aquéllos en los que la refractariedad es sobrevenida en el curso de su enfermedad. Meltzer y cols, (1998) no encontraron diferencias entre ambos grupos en lo relacionado con sexo, antecedentes familiares de esquizofrenia e índices de ajuste premórbido. Tampoco aparecieron diferencias en relación con la edad de inicio, duración de síntomas prodrómicos, edad en la que inició tratamiento antipsicótico, tiempo de psicosis no tratada o la duración de la primera hospitalización. Sin embargo, el grupo de pacientes con inicio precoz de la refractariedad presentó un número mayor de ingresos y un peor cumplimiento del tratamiento, así como un mayor número de intentos de suicidio y una menor duración del tratamiento inicial.

Se ha propuesto una heterogeneidad etiológica en la génesis de la refractariedad en la esquizofrenia. Habría dos tipos de patología que actuarían en diferentes estadios de la enfermedad (Lieberman y cols, 1998, Lieberman, 1999). Por un lado, factores de tipo genético estarían presentes en aquellos pacientes que presentan una refractariedad desde el inicio de la enfermedad. Por otro, cambios neurodegenerativos que aparecerían durante el curso de la enfermedad explicarían la aparición tardía de la refractariedad.

1.6. VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS ASOCIADAS CON LA REFRACTARIEDAD AL TRATAMIENTO

El **sexo** es un robusto predictor de respuesta a tratamiento. El hallazgo de una mejor respuesta de las mujeres a los antipsicóticos clásicos ha sido frecuentemente replicado (Leung y Chue, 2000). Estos autores han apelado al papel de los estrógenos como reguladores del tono dopaminérgico para explicar este hecho.

Otros, por el contrario, apuntan a que esta diferencia podría ser atribuida al diseño de los ensayos clínicos para los neurolépticos clásicos: en la mayor parte de ellos tiende a haber pacientes con una enfermedad más severa en la que los hombres están sobre representados en relación con las mujeres. Esto no está tan claro en el caso de los antipsicóticos atípicos.

En relación con la esquizofrenia refractaria los distintos estudios apuntan a una mayor presencia de hombres que de mujeres con refractariedad al tratamiento aunque la diferencia no es marcadamente diferente (Meltzer y Kostakoglu, 2001).

Los pacientes refractarios presentan una **edad de inicio** menor que los respondedores (aproximadamente cinco años antes de media) (Meltzer y cols, 1997). Los hombres presentan una edad de inicio más

precoz que las mujeres (aproximadamente dos años antes de media) (Seeman, 1982). Meltzer y cols, (1997) sugieren que esta diferencia podría estar mediando a la hora de explicar una aparente mayor presencia de hombres que de mujeres entre los pacientes refractarios.

No hay mayor incidencia de **antecedentes familiares** en los pacientes refractarios (Meltzer y cols, 1997). Sin embargo, hay evidencias de que los gemelos monozigóticos concordantes para la esquizofrenia, también lo son para la refractariedad al tratamiento (Torrey y cols, 1994).

Los **antecedentes obstétricos** son más frecuentes en los pacientes refractarios (Robinson y cols, 1999).

Los hallazgos sobre diferencias entre ambos grupos en relación con **ajuste premórbido** son contradictorios. En algunos casos, se ha hallado que un peor ajuste especialmente en la esfera psicosexual de la adolescencia tardía (aunque no en la niñez), predice una peor respuesta al tratamiento antipsicótico (Findling y cols, 1996). Sin embargo, en un estudio ya antiguo, cuando se utilizó la Escala de Ajuste Asocial Premórbido (Gittleman-Klein y Klein, 1969) la *asociabilidad premórbida* durante los años pre-adultos no era peor en los pacientes refractarios.

Estudios más modernos han señalado que la relación entre un ajuste premórbido malo y un peor resultado funcional tras la enfermedad es más pronunciado en la esquizofrenia refractaria (Cannon y cols, 1999 y Robinson y cols, 1999).

En lo relacionado con el actualmente en boga concepto de *período de psicosis no tratada*, se ha encontrado que una mayor duración del mismo conlleva una peor respuesta futura al tratamiento (Johnstone y cols, 1990, Wyatt, 1991 y Loebel y cols, 1992).

Por último, se ha encontrado una mayor presencia de los llamados **signos neurológicos menores** entre los pacientes con pobre respuesta al tratamiento (Kolakowska y cols, 1985).

1.7. CONCLUSIONES

- La aplicación de criterios diagnósticos más restrictivos reduce el diagnóstico de esquizofrenia a los pacientes psicóticos de peor evolución.
- Existe una ausencia de límites precisos para el concepto Esquizofrenia Refractaria. Ello provoca dificultades para establecer la respuesta terapéutica con un solo criterio operativo.
- Tradicionalmente, la Esquizofrenia resistente ha sido catalogada como la presencia continuada de síntomas positivos que implican discapacidad en la autonomía personal y el funcionamiento social, a pesar de recibir tratamiento de eficacia demostrada a dosis y duración adecuada. Hoy en día se considera, así mismo, constitutivo de la esquizofrenia refractaria la persistencia de forma continuada de síntomas negativos, cognitivos o depresivos.
- La clasificación en dos grupos de esquizofrenia según criterios clínicos de buena/mala respuesta a tratamiento es más académica que real.

1.8. RECOMENDACIONES

- A la hora de definir el concepto de refractariedad se debe reconocer una perspectiva multidimensional en la clínica de la esquizofrenia refractaria, así como de la extremada complejidad de las interrelaciones entre sintomatología positiva, negativa, déficits funcionales y alteraciones comportamentales.
- A falta de un consenso, el grupo redactor de la presente guía propone que sea considerada como esquizofrenia refractaria a tratamiento a toda persona que alcance el umbral mínimo para ser considerado en remisión, de acuerdo con los criterios de remisión del grupo de Andreasen.

1.9. BIBLIOGRAFÍA

1. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM y cols. Remission in schizophrenia. Proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 441-449
2. Barnes TRE, Buckley P, Schulz SC. Treatment-resistant schizophrenia. En S.R. Hirsch y D.R. Weinberger (eds.) *Schizophrenia*. Massachusetts: Blackwell; 2003. p.489-516.
3. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ y cols. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1990; 16: 551-562.
4. Brenner HD, Merlo MCG. Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment. *Eur Psychiatry*. 1995; 10 (Suppl 1): 11S-17S.
5. Cannon M, Jones P, Huttunen MO y cols. School performance in Finnish children and later development of schizophrenia: a population based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 457-463.
6. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997; 23: 663-674.
7. Davis KL, Buchsbaum MS, Shihabuddin L y cols. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 43: 783-793.
8. Elkis H, Friedman L, Wise A y cols. Meta-analysis of studies of ventricular enlargement and sulcal prominence in mood disorders: comparison with controls or patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 735-746.
9. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm F-A y cols. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull*. 1996; 22: 15-25.
10. Fernández García LJ, Elizagárate Zabala E, Sánchez Gómez PM y cols. Esquizofrenia refractaria, aspectos clínicos y terapéuticos. En P. Pichot, J. Ezcurra, A. González-Pinto, M. Gutiérrez (eds.) *Investigación y práctica clínica en psiquiatría*. Madrid: Aula Médica; 2004. p.385-422.
11. Findling RL, Jayathilake K, Meltzer HY y cols. Premorbid asociality in neuroleptic-resistant and neuroleptic-responsive schizophrenia. *Psychol Med*. 1996; 26: 1.033-1.041.
12. Friedman L, Knutson L, Shurrell M y cols. Prefrontal sulcal prominence is inversely related to clozapine response. *Biol Psychiatry*. 1991; 29: 865-877.
13. Friedman L, Lys C, Schulz SC. The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review. *J Psychiatry Neurosci*. 1992; 17: 42-54.
14. Gittleman-Klein R, Klein DF. Premorbid social adjustment and prognosis in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1969; 7: 35-53.
15. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF y cols. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 1.008-1.014.
16. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffith SJ. The effect of clozapine on cognitive and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1993; 162: 73-78.
17. Green MF, Kern RS, Braff DL y cols. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*. 2000; 26: 119-136.
18. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M y cols. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1.409-16.
19. Helgarson L. Twenty years' followup of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatrica Scand*. 1990; 81: 231-235.
20. Honey GD, Bullmore ET, Soni W y cols. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proceedings National Academy Sciences USA*; 1999. p.13.432-13.437.

21. Johnstone EC, MacMillan EJ, Frith CD y cols. Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. *Br J Psychiatry*. 1990; 157: 182-189.
22. Juárez-Reyes MG, Shumway M, Battle C y cols. Restricting clozapine use: the impact of stringent eligibility criteria. *Psychiatr Serv*. 1995; 46: 801-806.
23. Kaiya H, Uematsu M, Ofuji M y cols. Computerized tomography in schizophrenia familiar versus non-familial forms of illness. *Br J Psychiatry*. 1989; 155: 444-450.
24. Kane JM, Honingfeld G, Singer J y cols. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 789-796.
25. Kaplan MJ, Laff M, Kelly K y cols. Enlargement of cerebral third ventricle in psychotic patients with delayed response to neuroleptics. *Biol Psychiatry*. 1990; 27: 205-214.
26. Kolakowska T, Williams AO, Arden M y cols. Schizophrenia with good and poor outcome. *Br J Psychiatry*. 1985; 146: 229-246.
27. Leucht S, Kane JM, Kissling W y cols. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry*. 2005a; 187: 366-371.
28. Leucht S, Kane JM, Kissling W y cols. What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research*. 2005b; 79: 231-238.
29. Leucht S, Kane JM, Etschel E y cols. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: Clinical Implications. *Neuropsychopharmacol*. 2006; 31: 2.318-2.325.
30. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 101: 3-38.
31. Liddle PF. Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 101: 11-16.
32. Lieberman JA, Jody D, Geisler S y cols. Time course and biological predictors of response in first episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50: 369-376.
33. Lieberman JA, Alvir JM, Koren A y cols. Psychobiological correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 1996; 14: S13-S21.
34. Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M y cols. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiological perspective. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18: 205-245.
35. Lieberman RP, Kopelowicz A. Recovery From Schizophrenia: A Concept in Search of Research. *Psychiatric Serv*. 2005; 56: 735-742.
36. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM y cols. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1992; 149: 1.183-1.188.
37. Meltzer HY, Burnett S, Bastani B y cols. Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hospital and Community Psych*. 1990; 41: 892-897.
38. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic non-responsive schizophrenic. *Schizophr Bull*. 1992; 18: 515-533.
39. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA y cols. Age of onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 475-482.
40. Meltzer HY, Lee MA, Cola P. The evolution of treatment resistance: biologic implications. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18 (Suppl 1): 5S-11S.
41. Meltzer HY, Kostakoglu E. Treatment resistant schizophrenia. En J.A.Lieberman y R.M. Murray (eds.) *Comprehensive care of schizophrenia*. Londres: Martin Dunitz; 2001. p.181-204.
42. Nasrallah HA, Olson SC, McCalley-Whitters M y cols. Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia: a preliminary follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43: 157-159.
43. Pandurangi AK, Goldber SC, Brink DD y cols. Amphetamine challenge test, response to treatment, and lateral ventricle size in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1989; 25: 207-214.

44. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM y cols. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 544-549.
45. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB y cols. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia: the effects of dose reduction and family treatment. *Archives Gen Psychiatry*. 1997; 54: 453-463.
46. Schulz SC, Sinicropo P, Kishore P y cols. Treatment response and ventricular brain enlargement in young schizophrenic patients. *Psychopharm Bull*. 1983; 19: 510-512.
47. Seeman MV. Gender differences in schizophrenia: women vs. men. *Can J Psychiatry*. 1982; 27: 108-111.
48. Torrey EF, Bowler AE, Taylor EH y cols. *Schizophrenia and Manic-Depressive Disorder*. Nueva York: Basic Books; 1994. p.157.
49. Van Horn JD, McManus IC. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies on the ventricle:brain ratio (VBR). *Br J Psychiatry*. 1992; 160: 687-697.
50. Weinberger DR, Bigelow LB, Kleiman JE y cols. Cerebral ventricle enlargement in chronic schizophrenia: association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37: 11-14.
51. Wolkowitz OM, Breier A, Doran A y cols. Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 664-671.
52. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991; 17: 325-351.

2. OBJETIVOS

LOS OBJETIVOS DEL PRESENTE PROYECTO SON:

1. Sistematizar la variedad de criterios de inclusión en la Esquizofrenia Refractaria.
2. Sistematizar concepto de remisión en esquizofrenia.
3. Estudiar el impacto de los componentes de mayor dificultad en el tratamiento: cognición, suicidio y violencia.
4. Generar una guía de tratamientos farmacológicos y psicosociales eficaces en esquizofrenia refractaria que sirva como orientación clínica para psiquiatras y psicólogos y enfermería especializada en Salud Mental.

3. METODOLOGÍA

- Revisión sistematizada de la literatura científica de los últimos años en las bases de datos más comunes en medicina y en instituciones internacionales de referencia. Identificación de guías internacionales y nacionales existentes en esta área.

Se han incluido las siguientes fuentes:

Guías Clínicas: Guía Clínica para trastornos psiquiátricos de la American Psychiatric Association, Gaskell and the British Psychological Society, International Journal of Psychiatry and Clinical Practice (Algorithms for acute pharmacotherapy in treatment of schizophrenia disorders), Expert Consensus Guideline series (1999 y 2003), The Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders, Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia, National Institute for Clinical Excellence (Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care años 2002 y 2009), The Schizophrenia PORT Pharmacological Treatment Recommendations, The World Federations of Societies of Biological Psychiatry (Treatment Guidelines on Schizophrenia).

Bases de Datos: Medline, Central (Cochrane Library), OVID. MeSH: Schizophrenia. Treatment. Refractory Schizophrenia. Psychosocial Interventions.

Textbooks: Textbook of Schizophrenia (Lieberman). Schizophrenia (Hirsch & Weinberger). Textbook of Psychopharmacology (Schatzberg & Nemeroff).

- Identificación y listado de otros métodos de tratamiento, técnicas y programas estandarizados en psiquiatría, empleados en psicosis descritos en artículos científicos y centros clínicos y experimentales en función de la calidad científica.
- Selección de las intervenciones en función de las evidencias de eficacia, el índice de impacto de las publicaciones y trayectoria del grupo investigador /clínico.

4. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICAS-BIOLÓGICAS

4.1. ESTUDIOS DE TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS CLÁSICOS

4.1.1. Introducción

En lo referente al tratamiento farmacológico de las enfermedades mentales, y en particular, de la esquizofrenia, la perspectiva histórica no se abre hasta la segunda mitad del siglo XX. Bien es cierto que, si la enfermedad ya estaba previamente descrita y sobradamente observada, las intervenciones hasta entonces realizadas sobre su curso eran extraordinariamente limitadas.

La aparición de los neurolépticos –antipsicóticos de primera generación- y en concreto el descubrimiento de la clorpromazina y la reserpina supuso la llegada de las primeras herramientas farmacológicas eficaces para los pacientes esquizofrénicos, y abrió las puertas a la síntesis de nuevos compuestos que han ido llegando a nuestros arsenales terapéuticos de una manera continuada hasta nuestros días, además de contribuir a un verdadero cambio en los conceptos nosológicos tradicionales.

Los fármacos antipsicóticos de primera generación (APG) agrupan a un conjunto de especialidades farmacéuticas que tienen como común denominador el de su actuación frente a los síntomas psicóticos. Los APG que contempla este capítulo son: Clorpromazina, Flupentixol, Flufenazina, Haloperidol, Levomepromazina, Periciazina, Perfenazina, Pimozida, Sulpiride, Trifluoperazina, Zuclopentixol.

Se admite su eficacia para reducir la mayor parte de los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios) y en menor medida –por no decir que son altamente ineficaces- los síntomas negativos (apatía, abulia, alogia). Se pueden utilizar en forma oral, intramuscular de acción rápida o en depot de acción prolongada, siendo esta última preparación de especial utilidad en la fase de mantenimiento.

Tradicionalmente se clasifican en tres grupos según su potencia antipsicótica; si bien esta clasificación tiene más un aspecto didáctico y organizado, en principio todos se basan en el mismo principio de acción como base de su actividad antipsicótica. Así se viene a agruparlos en a) alta potencia (haloperidol); b) potencia intermedia (pimozida); c) baja potencia (levomepromazina). Los APG de alta potencia tienen una afinidad mayor por los receptores dopaminérgicos.

Fue el desarrollo de estas sustancias el que propició la hipótesis neurobiológica de la esquizofrenia, y concretamente, la hipótesis dopaminérgica (Snyder 1974). Paralelamente se descubrieron distintas familias de receptores, distintas distribuciones de los mismos e interacciones entre ellos. El correlato entre los receptores y su distribución y los efectos adversos calificaba ya a la esquizofrenia como una enfermedad compleja tanto en su manifestación como en su tratamiento.

4.1.2. Eficacia de los antipsicóticos de primera generación en esquizofrenia

Los primeros estudios establecieron ya que las medicaciones antipsicóticas son efectivas en el tratamiento de los episodios agudos en la esquizofrenia (Davis & Garver 1978), si bien mostraron mayor eficacia en la disminución de la intensidad de los síntomas positivos respecto a los síntomas negativos tales como la alogia o el aplanamiento afectivo. Sin embargo, no han sido demostradas diferencias entre los APG en términos de eficacia antipsicótica o efectos sobre los síntomas individuales, síndromes o subgrupos de esquizofrenia. Consecuentemente, la elección de una sustancia para un individuo estuvo mucho más dependiente de diferencias en el perfil de efectos secundarios (Hollister, 1974; Davis & Garver, 1978). Las limitaciones de esta primera generación de drogas antipsicóticas incluían la propia heterogeneidad de respuesta en los episodios agudos, con una proporción de individuos que mostraban una ausencia de respuesta (Kane, 1987), y además, un rango de efectos indeseables agudos y a largo plazo.

Haloperidol, que fue sintetizado en 1959, llegó en los ochenta a ser el antipsicótico de más extensa utilización en EEUU (Davis y cols, 1993; Gilbert y cols, 1995; Hirsch & Barbes, 1995; Healey 2002). Un meta-análisis (Davis y cols, 1993) de 35 estudios doble ciego comparó los resultados de los APG frente a placebo en un total de 3.500 sujetos. Las recaídas fueron señaladas en un 55% de aquellos que habían sido ran-

domizados con placebo, siendo en cambio de 21% para aquellos que recibían drogas activas. En este meta-análisis realizado antes de la introducción de los APS de 2ª generación se sugería que el número de pacientes que permanecía sin recaída tras discontinuación de tratamiento declinaba exponencialmente cada mes alrededor de un 10%.

En otro meta-análisis (Gibert y cols, 1995) publicado a mediados de los noventa se revisaron 66 estudios con APG publicados entre 1958 y 1993 y que implicaban a 4.000 pacientes. El porcentaje de sujetos con recaída tras interrupción de tratamiento era de un 53% sobre un período de seguimiento tras dicha interrupción entre 6 y 9 meses. Para aquellos que mantenían tratamiento (en un seguimiento de 8 meses) el porcentaje disminuía a un 16%. Por un período de varios años el tratamiento continuado con antipsicóticos de primera generación –también llamados convencionales, típicos o neurolépticos- parece reducir el riesgo de recaída en una cantidad aproximada de dos tercios (Kissling, 1991).

Tanto si se refiere a una fase aguda como en una fase de mantenimiento, los efectos de la interrupción del tratamiento son similares para ambas situaciones. Los individuos que estaban estabilizados en la fase de mantenimiento muestran altas tasas de recaída cuando su tratamiento antipsicótico se interrumpe (Kane, 1990) o se cambia a placebo (Hogarty y cols, 1976). Una reciente revisión Cochrane (Alkhateeb y cols, 2007) en los que se incluía 10 ensayos con interrupción de clorpromazina en pacientes estables (N=1.042 sujetos) mostró cómo aquellos que interrumpían tenían un riesgo relativo de recaída a corto plazo –hasta 8 semanas- de 6,76 (95% CI 3,37-13,54) y a medio plazo –de 9 semanas a 6 meses- de 4,04 (95% CI 2,81-5,8). El riesgo relativo de recaída tras 6 meses fue de 1,70 (95% CI 1,44-2,01). (Tabla 2-1. Anexo 1)

No nos vamos a extender más sobre los estudios de mantenimiento y prevención de recaída cuya eficacia está lejos de toda duda para el grupo de antipsicóticos que aquí estamos desarrollando, los antipsicóticos de primera generación (APG). Sin embargo, tanto para estos APG como a los posteriores antipsicóticos de segunda generación (ASG), la evidencia de que uno de ellos o su grupo tiene mayor eficacia o mejor tolerancia que otro antipsicótico u otro grupo de antipsicóticos es aún muy incierta (NICE, 2009). Uno de los principales objetivos del desarrollo de drogas antipsicóticas en las recientes décadas ha sido la de producir compuestos con eficacia antipsicótica equivalente pero sin producir indeseables efectos secundarios extrapiramidales (EEP). Las dosis de haloperidol que llegaron a ser utilizadas en la práctica clínica rutinaria en los 80' y primeros 90' fue superior a la requerida para su efecto antipsicótico y ello propició que los EEP fueran comunes. Los ensayos que se realizaron en los 90' comparando un ASG con haloperidol fueron testados con una dosis relativamente alta para este último y subrayaron la propensión del haloperidol para causar dichos efectos secundarios respecto a los ASG. La amplia introducción de ASG en la práctica clínica a mediados de los años 90 hizo suponer un genuino avance terapéutico. Sin embargo, estudios más recientes de carácter pragmático -naturalístico- han sugerido que dicho avance estaba sobredimensionado. Así, cuando se comparaban no frente a haloperidol sino frente a otro APG a dosis menor, las pretendidas ventajas de aquellos quedaban reducidas (Geddes y cols, 2000; Jones y cols, 2006; Lieberman y cols, 2005; NICE, 2002). Cuando comparamos ambos grupos de antipsicóticos muchas preguntas permanecen aún sin respuesta, tanto en relación a tolerancia, eficacia a largo plazo y seguridad a largo plazo como respecto a la discinesia tardía cuya mayor seguridad para los ASG quedaría enmascarada con las anomalías metabólicas que estos producen y no así los APG. Es en la guía NICE (NICE 2009) donde se da el análisis más exhaustivo hasta la fecha de comparación de ambas familias de antipsicóticos. A continuación damos una reseña del conjunto de estudios comparativos APG vs ASG que han sido utilizados para establecer comparaciones y de los que se ha extraído los datos de eficacia comparativa. Se señalan primero los estudios relativos a tratamiento en fase aguda y, posteriormente, los relacionados con la prevención de recaídas o fases de remisión en esquizofrenia. En el anexo I se pueden encontrar los resultados de dichas comparaciones.

Estudios Comparativos APG versus ASG en tratamiento en fase aguda. Resultados Tabla 2-2. Anexo 1

	Olanzapina vs APG	Risperidona vs APG	Amisulpiride vs APG
K (N total)	13 (3.320)	17 (2.642)	6 (1.053)
Estudio	Beasley 1996, 1997 HGJ 1999, HGCU1198, Malyarov 1999, Reams 1998, Tollefson 1997, Kongsakon 2006, Rosenheck 2003, HGBL 1997, Loza 1999, Jakovljevic 1999, Naukkarinen 1999	Blin 1996, Ceskova 1993, Cetini 1999, Chouinard 1993, Claus 1991, Liu 2000, Malyarov 1999, Janicak 1999, Marder 1994, Mesotten 1991, Min 1993, Muller- Siecheneder 1998, Peuskens 1995, Zhang 2001, Hoyberg 1993, Huttunen 1995	Carrière 2000, Delcker 1990, Moller 1997, Puech 1998, Ziegler 1989, Hillert 1994
Duración tratamiento	Corto plazo: 6 sem Medio plazo: 14-26 sem Largo plazo: 52 sem	Corto plazo: 4-8 sem Medio plazo: 12-26 sem	Corto plazo: 4-6 sem Medio plazo: 16 sem
Dosis	OLZ: 5-20mg Hal: 5-20mg CHL: 200-800 Flupentixol: 5-20 mg	RIS: 8-8,5 rango med (1-20 rango dosis) Hal: 9,2-20	AMI: 400-2.400 HAL: 10-40 Flupentixol: 22,6

Tabla Estudios Comparativos APG versus ASG en tratamiento en fase aguda (Continuación)

	Aripiprazol vs APG	Quetiapina vs APG	Sertindole vs APG
K (N total)	2 (1.708)	5 (1.019)	1 (617)
Estudio	Kane 2002 Kasper 2003 Arvanitis 1997	Fleischchacker 1996 Purdon 2000 Atmaca 2002	Hale 2000
Duración tratamiento	Corto plazo: 4 sem Largo plazo: 52 sem	Corto plazo: 6 sem Medio plazo: 26 sem	Corto plazo: 8 sem
Dosis	ARI: 15 o 30 HAL: 10	QUE: 50-800 HAL: 1-16 CHL: 384	SER: 8,16 o 20, 24 HAL: 10

Las conclusiones que se pueden extraer de todos estos ensayos en fases agudas de esquizofrenia es que hay leve evidencia de significativas diferencias en la eficacia entre los diversos antipsicóticos orales examinados. Los efectos secundarios metabólicos y neurológicos fueron consistentes con lo expuesto para cada sustancia en su ficha técnica.

Tabla Estudios comparativos ASG versus APG en prevención de recaídas o fases de remisión en esquizofrenia. Resultados en Tabla 2-3. Anexo 1

	Amisulpiride vs haloperidol	Olanzapina vs haloperidol	Risperidona vs haloperidol
K (total N)	1 (60)	4 (1.082)	2 (428)
Estudio	Speller 1997	Tran 1998 Study-S029	Csernansky 2000 Marder 2003
Definición de recaída	Incremento de 3 o más puntos en BPRS síntomas positivos que no ha respondido a un incremento de dosis	Tran 1998: Hospitalización por psicopatología. Study-S029: hospitalización psiquiátrica o incremento del 25% en la PANSS total o CGI 667 o intento suicidio	Csernansky 2000 1. hospitalización 2. incremento del 20% en PANSS 3. autolesión 4. CGI>6 Marder 2003: incremento <3 en BPRS para suspicacia o desorganización pensamiento
Duración del tratamiento	52 semanas	22-84 semanas	52 semanas
Dosis	AMI: 100-800 HAL: 3-20	Tran 1998: OLZ: 12-14 med.	RIS: 5 med. 2-16 rango Hal: <5-12 med. 2-20 rango

En conclusión de todos estos Ensayos Clínicos, la evidencia sugiere que todos los antipsicóticos reducen el riesgo de recaída o el general fracaso terapéutico. Aunque algunos antipsicóticos de segunda generación (ASG) muestran un modesto beneficio respecto al haloperidol, la evidencia es aún insuficiente para elegir entre los diversos antipsicóticos en términos de prevención de recaída.

4.1.3. Estudios de eficacia de Antipsicóticos de Primera Generación (APG) en esquizofrenia refractaria.

En este apartado existen dos supuestos que van a ser desarrollados en sus capítulos respectivos. Por un lado, se sitúan los estudios realizados comparando Clozapina con los APG. Como hemos señalado queda su análisis para el capítulo reservado a la clozapina. Y por otro lado, están los aspectos relacionados con el uso de altas dosis de antipsicóticos que en esta guía también tiene su capítulo dedicado.

Así pues, en este apartado nos limitaremos a presentar los estudios que específicamente han comparado Antipsicóticos de primera generación (APG) con Antipsicóticos de segunda generación (ASG) en personas con esquizofrenia y cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente al tratamiento.

Tabla de estudios comparativos ASG versus APG en personas con esquizofrenia refractaria. Resultados en Tabla 2-4. Anexo 1

	Aripiprazol vs APG	Olanzapina vs APG	Quetiapina vs APG	Risperidona vs APG
K (total N)	1 (300)	4 (701)	2 (313)	4 (187)
Estudio	Kane 2007	Altamura 1999 Breier 2000 Buchanan 2005 Conley 1998	Emsley 1999 Conley 2005	Heck 2000 Conley 2005

Tabla de estudios comparativos ASG versus APG en personas con esquizofrenia refractaria. Resultados en Tabla 2-4. Anexo 1

	Aripiprazol vs APG	Olanzapina vs APG	Quetiapina vs APG	Risperidona vs APG
Criterios inclusión	Resistencia a tratamiento	Respondedores parciales o no respondedores	Síntomas persistentes	Serios Efectos 2º o no respuesta a tto
Duración	6 sem	Corto plazo 6 sem Medio plazo 14-16 sem	Medio 12 sem	Corto plazo 5-8 sem Medio plazo 12 sem
Dosis	ARI: 15-30 PER: 8-64	OLZ: 11,1-12,4 med Rango 5-30 HAL: 10-12,3 med Rango 5-30	QUE: 600 mg HAL: 20mg FLUFEN: 12,5	RIS: 7mg; 16mg (máx) (Heck 2000) HAL: 19 mg med; 24 mg (máx) (Heck 2000)

Estudios comparativos Antipsicóticos Primera Generación (APG) vs Antipsicóticos Segunda Generación en personas con síntomas negativos persistentes. Resultados en Tabla 2-5. Anexo 1

	Amisulpiride vs APG	Olanzapina vs APG	Quetiapina vs APG	Risperidona vs APG
K (N Total)	2 (122)	1 (35)	1 (197)	1 (153)
Estudio	Speller 1997(1) Boyer 1990(2)	Lindenmayer 2007	Murasaki 1999	Ruhrmann 2007
Criterios inclusión	Síntomas negativos (a)	Síntomas negativos (b)	Síntomas negativos (c)	Síntomas negativos (d)
Duración	52 sem (1) 6 sem (2)	12 sem	8 sem	25 sem
Dosis	AMI: 100-800 mg HAL: 3-20 mg	OLZ: 15-20 mg HAL: 15-20 mg	QUE: 226 mg (media); 600 mg máx HAL: 6,7 mg, 18 mg (máx)	RIS: 2-6 mg FLUP: 4-12 mg

(a) Crónicos, largo tiempo de hospitalización con moderados y severos síntomas negativos

(b) Criterios de la Escala para Síndrome Deficitario (SDS) con síntomas negativos estables y permanentes en el tiempo

(c) Síntomas negativos predominantes

(d) > 3 en Escala PANSS negativa

Los estudios comparativos en esquizofrenia refractaria cuando se comparan ASG con APG no alcanzan el grado de evidencia que sería preciso para elevar una recomendación. Aparece muestra de evidencia débil con alguno de los Antipsicóticos de segunda generación como es el caso de Olanzapina para la Esquizofrenia Refractaria y Amisulpride para el tratamiento de los síntomas negativos persistentes. Sin embargo, se hará preciso una futura evidencia que permita establecer equivalencia con el tratamiento estándar en la esquizofrenia refractaria. Por ahora no se pueden establecer diferencias entre los diversos antipsicóticos para estos apartados relacionados con la esquizofrenia refractaria y la persistencia de síntomas negativos.

4.1.4. Estudios comparativos de eficiencia APG vs ASG. CATIE y CUtLASS

Para asegurar la alta calidad de la investigación y que se reduce el riesgo de sesgos, los estudios en los que se asegura un diseño randomizado con análisis por intención de tratamiento y evaluadores independientes ciegos, están considerados en las últimas guías y particularmente dos: estos fueron el CATIE (Lieberman y cols, 2005) proveniente del NIMH y el Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenic Study (CUtLASS 1) (Jones y cols, 2006), fundado por el NHS Research.

En la fase inicial del CATIE (fase 1), que fue conducida en 57 clínicas en EEUU, 1.493 participantes con esquizofrenia crónica fueron randomizados a uno de cuatro ASG o a un APG (perfenazina). Los participantes con discinesia tardía podían ser reclutados pero no podían recibir perfenazina. Los parámetros de estudio y evaluados se referían al seguimiento más básico en la medida en que determinaba la interrupción de tratamiento por cualquier razón, la tolerabilidad y efectos secundarios metabólicos y neurológicos.

En la fase inicial del CUtLASS, 227 participantes con esquizofrenia fueron randomizados a APG o a ASG (la elección fue realizada por el psiquiatra responsable del paciente). El estudio fue conducido en 14 NHS en Inglaterra y fue especialmente diseñado para testar la eficiencia en la práctica rutinaria en NHS.

Ambos ensayos implicaban a 1.720 pacientes y ambos no pudieron establecer diferencias clínicamente significativas en la eficiencia entre las diferentes drogas orales antipsicóticas (no-clozapina) examinadas. Aunque ambos ensayos tienen limitaciones. Así, por ejemplo, en el CATIE la selección para entrar en la rama perfenazina establecía una ventaja añadida a la molécula ya que existe una hipótesis bien contrastada de que los pacientes con discinesia tardía son en principio más candidatos a la refractariedad a los antipsicóticos. Exonerarlos a ellos de recibir la molécula perfenazina introduce limitaciones en la interpretación de resultados. En cualquier caso, parece claro que medicaciones más efectivas son necesarias.

En el CATIE se observó que la mayoría de los pacientes en todos los grupos abandonaron el tratamiento asignado por falta de eficacia, efectos adversos intolerables u otros motivos. La olanzapina se asoció a tasas de abandono más bajas y, en general, a un nivel de eficacia ligeramente superior a los demás compuestos. La eficacia de la perfenazina fue, aparentemente, similar a las de quetiapina, risperidona y ziprasidona. La olanzapina se asoció a un mayor aumento de peso y a un mayor aumento de las determinaciones metabólicas de la glucosa y los lípidos.

Los antipsicóticos de segunda generación han estado tradicionalmente catalogados como poseedores de una mayor eficacia, con menores efectos adversos y parecen ser preferidos por los pacientes. Sin embargo, la evidencia parece provenir de estudios realizados a corto plazo. Por esta razón, el grupo CUtLASS diseñó un ensayo controlado y aleatorizado con el objetivo de comprobar la hipótesis de que los ASG proveen a los pacientes de una mejor calidad de vida al cabo de un año de tratamiento comparando con los que permanecen recibiendo tratamiento con APG. Pero la hipótesis principal de mejoras en la calidad de vida tras un año de tratamiento fue rechazada. Los participantes no mostraron preferencias por ninguno de los tratamientos y los costes fueron similares.

En ambos estudios la hipótesis principal fue rechazada y los ASG no fueron más efectivos para pacientes resistentes a tratamiento, con la excepción de la olanzapina en el estudio CATIE respecto a los APG. Dejamos para otro apartado el análisis de la clozapina.

En lo que respecta a los efectos adversos del tratamiento, los perfiles diversos de efectos secundarios visto en los ensayos de eficacia ya reseñados en los apartados anteriores están también suscritos en el CATIE y en el CUtLASS.

Ambos estudios han sido ampliamente referidos desde diversos grupos y agencias. Se ha postulado desde ellos que no existirían diferencias entre los diversos antipsicóticos. Sin embargo, hay un meta-análisis en el que compara 150 estudios con 21.533 participantes y publicado recientemente (Leucht 2009) y en el que compara Antipsicóticos de primera y segunda generación. En él, los antipsicóticos de

segunda generación difieren en muchas de sus propiedades y no son una clase homogénea. El interés de este meta-análisis más allá del número de estudios invocados está en la medición más allá de la simple eficacia y alcanza datos sobre recaídas, calidad de vida, síntomas secundarios y síntomas positivos, negativos y depresivos. Se relatan 4 antipsicóticos de segunda generación con resultados por encima de los antipsicóticos de primera generación en todas las variables estudiadas (amisulpride, olanzapina, clozapina y risperidona).

4.1.5. Conclusiones

- No han sido demostradas diferencias entre los diversos Antipsicóticos de primera generación (APG) en términos de eficacia. Consecuentemente, la elección de uno de los Antipsicóticos de primera generación (APG) entre otros para un individuo está más dependiente del perfil de efectos secundarios.
- Los APG presentan heterogeneidad de respuesta y un rango de efectos indeseables agudos y a largo plazo.
- Los APG han mostrado eficacia en la prevención de recaídas.
- En relación a los Antipsicóticos de segunda generación (ASG), la evidencia de que uno de ellos o su grupo tiene mayor eficacia que otro antipsicótico u otro grupo de antipsicóticos –los APG–, es aún incierta y los datos son divergentes.
- Cuando comparamos APS de 1ª generación con APS de 2ª generación, en el caso de la Esquizofrenia Refractaria, el grado de evidencia es tan débil que no alcanza para elevar una recomendación. Solamente existe una evidencia débil para Olanzapina cuando se compara con APG y de Amisulpiride frente a APG cuando se trata de síntomas negativos persistentes.

4.1.6. Recomendaciones

- La elección del tratamiento antipsicótico más apropiado para un paciente con esquizofrenia debe atender más a aspectos individuales del propio paciente que al grupo de antipsicóticos.
- A pesar de los datos de los estudios de efectividad, los Antipsicóticos de Primera generación no constituyen fármacos de primera línea en el tratamiento de la esquizofrenia en fases precoces, ni en el tratamiento de mantenimiento por la menor tolerancia y por la posibilidad demostrada de provocar discinesia tardía con su prescripción continuada.
- Sea cual sea el tratamiento antipsicótico elegido, se debe monitorizar de forma regular y sistemática la eficacia, los efectos secundarios, la adherencia y la salud física.

4.1.7. Bibliografía

1. Alkhateeb H, Essali A, Matar HED et al. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine (Cochrane review). Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software. 2007.
2. Breier A, Meehan K, Birkett M et al. A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59: 441–448.
3. Davis JM, Garver DL. Neuroleptics: clinical use in psychiatry. In *Handbook of Psychopharmacology* (eds L. Iversen, S. Iversen & S. Snyder). New York: Plenum Press. 1978.
4. Davis JM, Kane JM, Marder SR et al. Dose response of prophylactic antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1993; 54 (suppl.): 24–30.
5. Geddes J, Freemantle N, Harrison P et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000; 321, 1.371–1.376.

6. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA et al. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 173–188.
7. Healy D. *The Creation of Psychopharmacology*. Cambridge Massachusetts: Harvard University Press. 2002.
8. Hirsch SR, Barnes TRE. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. In *Schizophrenia* (eds S. R. Hirsch & D. R. Weinberger). Oxford: Blackwell. 1995: 443–468.
9. Hogarty GE, Ulrich RF, Mussare F et al. Drug discontinuation among long term, successfully maintained schizophrenic outpatients. *Diseases of the Nervous System*. 1976; 37: 494–500.
10. Hollister LE. Clinical differences among phenothiazines in schizophrenics. Introduction: specific indications for antipsychotics: elusive end of the rainbow. *Advanced Biochemical Psychopharmacology*. 1974; 9: 667–673.
11. Jones PB, Barnes TRE, Davies L et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1.079-1.087
12. Kane JM. Treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987; 13: 150-154
13. Kane JM. Treatment programme and long-term outcome in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1990; 82: 151-157
14. Kissling W. The current unsatisfactory state of relapse prevention in schizophrenic psychoses: suggestions for improvement. *Clin Neuropharmacol*. 1991; 14 (suppl. 2): S33–S44.
15. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li Ch, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009 Jan 3; 373.
16. Lieberman JA, Stroup S, McEvoy J et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1209-1223.
17. López Muñoz F, Álamo C. Psicofarmacología: el nacimiento de una nueva disciplina. En López Muñoz F, Álamo C (eds). *Historia de la neuropsicofarmacología*. Madrid: Eurobook, 1998; 191-206.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE. (2009) Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). 2009 March.
19. Pichot P (1994) ¿A dónde se dirige la psicofarmacología? En *Avances en Psicofarmacología*. Ed.: Gutiérrez M, Ezcurra J, Pichot P. Ediciones en Neurociencias. Barcelona 1994. ISBN: 84-8124-032-X.
20. Snyder SH, Greenberg D, Yamumura HI. Antischizophrenic drugs: affinity for muscarinic cholinergic receptor sites in the brain predicts extrapyramidal effects. *J Psychiatric Res*. 1974; 11: 91–95.

4.2. ESTUDIOS DE TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Hasta la aparición de la clozapina, la catalogación de un fármaco como *típico* o *atípico* dependía básicamente de si dicho fármaco daba lugar a una clínica extrapiramidal (*típico*) o no (*atípico*). Posteriormente, atendiendo a su mecanismo de acción, se descubrió que los antipsicóticos atípicos añadían al bloqueo del sistema dopaminérgico, fundamentalmente sobre el receptor D2, otro sobre el sistema serotoninérgico (Meltzer HY, 1989; Kapur and Remington, 1996). Además, esta segunda generación de antipsicóticos -los atípicos- actuaba más específicamente sobre el sistema mesolímbico que sobre el estriatal, lo cual les dotaba de otra diferencia farmacológica.

Ahora bien, existen muchas diferencias entre unos antipsicóticos atípicos y otros, diferencias marcadas por el comportamiento de cada uno de ellos en relación a los receptores dopaminérgicos D2 y D3, a los serotoninérgicos 5HT-1 y 5HT-2, a la relación D2/5HT, y a la constante de disociación k-of. De modo que, aunque farmacológicamente hablando todos ellos constituyen una única familia, son muchos los aspectos que los hacen diferentes.

En este punto analizaremos solamente aquellos estudios sobre fármacos en los que la evidencia de su eficacia sea clara (meta-análisis o guías de consenso), ya que, aunque existen bastantes trabajos al respecto, en la gran mayoría de los estudios desgranados se constata la existencia de importantes sesgos en lo que concierne a los criterios de refractariedad, la inclusión de pacientes, el tiempo de duración de los estudios (fundamentalmente) y por fin, la existencia de otros factores no controlados y decisivos, factores que parecen determinar la evolución de la esquizofrenia resistente, como son: el abuso concomitante de tóxicos, la falta de apoyos psicosociales, la conciencia de enfermedad o el nivel de adherencia a la medicación, entre otros.

4.2.1. Amisulpride

Esta benzamida análoga al sulpiride presenta in-vitro un antagonismo selectivo D2, D3 y D4 con poca o nula afinidad por los receptores D1. En pacientes con esquizofrenia se han realizado estudios de imagen PET que muestran su diferente porcentaje de ocupación en los receptores D2 del estriado (Martinot et al, 1996). Se ha argumentado, basándose en estudios preclínicos, que dosis bajas de amisulpride –y posiblemente de sulpiride- bloquearían preferentemente receptores presinápticos –autoreceptores- y de ello se deduciría un refuerzo o impulso de la función dopaminérgica, lo cual redundaría en la eficacia clínica en los síntomas negativos en la esquizofrenia. Así mismo, dosis elevadas de este compuesto tendrían un efecto antagonista sobre los receptores D2 posinápticos, particularmente en regiones cortico-límbicas con baja inducción de catalepsia que predice pocos efectos extrapiramidales. En la práctica clínica se han realizado estudios que muestran que la eficacia de 1000mg de amisulpride son similares a 25 mg de flupentixol pero con menos efectos extrapiramidales (SEP) aunque con incrementos más pronunciados de prolactina (Wetzel et al, 1998). En un estudio no incluido en la revisión NICE que posteriormente transcribiremos (Colonna et al, 2000) se comparó 200-800 mg de amisulpride con 5-20 mg de haloperidol. Amisulpride se asoció con mayores descensos en síntomas negativos, función global y calidad de vida, pero no en síntomas positivos, con menores SEP pero con una comparable incidencia de efectos secundarios endocrinos.

En lo que respecta a la revisión NICE volvemos a transcribir los datos de estudios.

Resultados en Tabla 3-1. Anexo 1

Amisulpiride & APG	
K (N total)	
Estudios	Carrière 2000, Delcker 1990, Moller 1997, Puech 1998, Ziegler 1989 Hillert 1994
Duración	Corto plazo: 4-6 sem, Medio Plazo: 16 sem
Dosis	AMI: 400-2400, HAL: 10-40, Flupentixol: 22,6

Amisulpride alcanza su interés y máxima eficacia demostrada en los estudios con pacientes con síntoma negativos de esquizofrenia persistentes. Dos estudios avalan estos datos (Speller 1997, Boyer 1990). Ambos realizados con pacientes crónicos, con largo tiempo de hospitalización y con moderados y severos síntomas negativos. La duración de los estudios es de 52 y 6 semanas respectivamente. Las dosis eran de 200-800mg para Amisulpride y 3-20 mg para el comparativo Haloperidol.

Si bien persisten dudas sobre si su eficacia es un reflejo directo de su actuación sobre los síntomas primarios/deficitarios o un efecto secundario a la reducción de los SEP o a la mejoría de los síntomas depresivos.

4.2.2. Risperidona

Risperidona presenta un perfil *in vitro* con una alta afinidad para 5HT (5HT_{2A}>5-HT₇>5-HT_{1A/2C/3/6}) y una alta afinidad para D₂ (D₂>D₃=D₄), α y receptores H₁. En definitiva, Risperidona se caracteriza por un potente bloqueo D₂ incluso a dosis bajas y que aumenta con dosis crecientes siendo, sin embargo, rápidamente saturados los receptores 5HT₂ referidos. Lo que diferencia a este producto respecto de otros antipsicóticos de segunda generación es que tarda más en disociarse de su receptor con las consecuencias que genera a la hora de presentar SEP. Si bien hay numerosos estudios que demuestran la eficacia de risperidona en diversas de las fases de la psicosis, su indicación en otros aspectos de estas manifestaciones clínicas parece más comprometida por su carácter modesto o por la falta de consistencia de los hallazgos (Mattes 1997, Lemmens 1999, Remington&Kapur 2000).

En el campo específico de la esquizofrenia resistente a tratamiento los hallazgos preliminares sugirieron que risperidona podría ser beneficiosa para esa indicación de tratamiento (Marder&Meilbach 1994, Cavallaro 1995, Bondolfi 1996). Sin embargo, estudios controlados posteriores no mostraron una evidencia sólida de que hubiera una equivalencia entre clozapina y risperidona (Bondolfi 1998, Wahlbeck 2000; Azorin 2001, Gilbody 2002).

En una muestra con 67 sujetos con esquizofrenia refractaria se comparó risperidona (6mg/día) con haloperidol (15 mg/día) con dosis fijas durante 4 semanas seguidos de otras 4 semanas con dosis variable. Aunque risperidona mostró cierta eficacia superior en las primeras cuatro semanas en la escala BPRS, tal hallazgo no se mantuvo en las siguientes 4 semanas. En esas semanas se debió incrementar la dosis a 7,5 mg y 19,4 mg respectivamente. (Wirshing, 1999).

Continuando con el análisis de problemas metodológicos suscitados en los ensayos comparativos de risperidona en esquizofrenia refractaria, algunos autores han señalado el pequeño tamaño de las muestras y la baja dosis de clozapina cuando era el comparador elegido y además, los criterios de selección no eran tan estrictos como los empleados por Kane (Azorin, 2001). Este autor reclutó una muestra que intentaba ser más representativa de pacientes en tratamiento con clozapina y acorde con los estándares de la práctica clínica. A lo largo de un período de 12 semanas se evidenció que la magnitud de respuesta era significativamente mayor con clozapina. Los altos porcentajes -86% para clozapina y 70% para risperidona- eran debidos a los criterios no restrictivos para catalogación previa de resistencia tratamiento. Si bien las dosis eran flexibles, la dosis de clozapina se mantuvo estable alrededor de una media de 600mg/día mientras que la de risperidona presentó una variabilidad importante.

En la revisión NICE se eligieron 5 estudios para realizar un metaanálisis incluyendo alguno de los estudios ya referidos (Bondolfi 1998) y otros nuevos estudios (Anand 1998, Breier 1999, Chowdhury 1999, Volavka 2002). En todos ellos el comparador era clozapina. Descartamos reseñar aquí los estudios comparativos con Antipsicóticos de Primera Generación que ya han sido analizados en el precedente capítulo. Estos estudios sumaron un total de 529 pacientes, todos ellos hospitalizados en el momento de la evaluación, con una duración de tratamiento a corto plazo (6-8 semanas) como a medio plazo (12-16 semanas) y con dosis de clozapina entre 300 y 600 mg y risperidona 6-8 mg.

En la tabla 3-2 (anexo 1) se transcriben solamente las variables que muestran algún valor significativo y que como tales sólo muestran discretas diferencias en cognición a favor de clozapina y, en cuanto efectos secundarios, quedan patentes las diferencias en los síntomas descritos (cambio de peso, acatisia, sialorrea, taquicardia e insomnio). No se encontraron diferencias en cuanto a respuesta global.

La revisión de Gilbody (2002), incluida en la base de datos Cochrane, pone de manifiesto las dificultades metodológicas ya expuestas y sus conclusiones ponen de manifiesto que la diferencia entre la clozapina y la risperidona, usadas en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, es pequeña.

4.2.3. Olanzapina

La olanzapina, una thienobenzodiazepina con un perfil farmacológico similar pero no idéntico a la clozapina, se ha mostrado *in vitro* como un antagonista 5-HT (5-HT_{2a/c=5HT6>5HT3})= M1-4=H1<D2>D1=α. Su actividad *in vitro* es pues mayor para 5HT₂ vs D₂ y ello ha sido probado en estudios de neuroimagen. Su tasa ocupación D₂ es mayor que clozapina pero menor que risperidona.

En lo que se refiere al uso de olanzapina en esquizofrenia refractaria, los primeros estudios clínicos sugirieron un posible papel de las altas dosis de olanzapina en el manejo de los pacientes con esquizofrenia refractaria, pero posteriores estudios controlados no han confirmado esta hipótesis (Conley 1998, Tollefson 2001). En el primero de los estudios Conley utiliza un estudio con diseño similar al utilizado por Kane en 1988 para la clozapina aunque con la salvedad de que se aligeraron los criterios de inclusión pasando de 3 a 2 antecedentes de fracaso terapéutico en precedentes ensayos clínicos. Olanzapina 25 mg día se comparaba a una combinación de clorpromazina 1200 mg/día y benztropina 4mg/día durante 6 semanas. No se encontraron diferencias. El criterio de respuesta para una mejoría clínica fue solamente de un 7% para el grupo de olanzapina y ninguna respuesta para clorpromazina. El análisis mostró que ninguna sustancia era superior a la otra. Lo curioso es que en este estudio aquellos que habían fracasado con olanzapina fueron más tarde incluidos en un ensayo con clozapina (dosis media 693 mg/día). Un 41% de ellos mostraron respuesta a clozapina probando con ello que un fracaso con olanzapina no predice fracaso a clozapina (Conley 1998).

Datos más positivos para olanzapina se encuentran en el segundo de los estudios (Tollefson 2001) y en el que se comparó en forma de dosis flexible olanzapina (15-25mg/día) y clozapina (200-600 mg/día) durante 18 meses. El estudio abarcaba 180 pacientes con los mismos criterios para su inclusión que los antes apuntados en el precedente estudio. El estudio fue diseñado para buscar “no-inferioridad” de un tratamiento respecto al otro. Los porcentajes de respondedores fueron similares para ambos grupos (Olanzapina 38% vs Clozapina 34,5%). Los propios autores revisan la discrepancia de su estudio respecto al citado anteriormente. Hipotetizan que los grupos mostraban mayor grado de afectación clínica y mayor resistencia en el segundo de los estudios y discuten también aspectos relacionados con las dosis empleadas. En ese sentido consideran un factor influyente el aumento lento de posología en el régimen con clozapina y siendo por el contrario de rápida instauración el realizado con olanzapina. Las dosis siempre fueron en el caso de olanzapina incrementadas hasta los valores más altos y en cambio clozapina la dosis media diaria era de 303,6 mg.

En otro estudio posterior se reporta una eficacia similar en esquizofrenia resistente a tratamiento con un diseño de estudio doble ciego comparativo de olanzapina, clozapina, risperidona y haloperidol (Volvavka 2002).

En la guía NICE se realiza un meta-análisis sobre los estudios controlados y randomizados comparando olanzapina frente a antipsicóticos de primera generación. Resultados en Tabla 3-3. Anexo 1

Olanzapina vs APG	
K (N total)	4 (701)
Estudios	Altamura 1999, Breier 2000, Buchanan 2005, Conley 1998
Criterios inclusión	Respondedores parciales o no respondedores
Duración	Corto plazo: 6 sem, Medio plazo: 14-16 sem
Dosis	OLZ: 11,1-12,4 med, Rango 5-30; HAL: 10-12,3 med, Rango 5-30

De todos estos estudios se deduce una débil superioridad de olanzapina en las pruebas con diferencia de medias tanto para la sintomatología general como en la cognición. Los efectos metabólicos para olanzapina quedan también bien mostrados (tabla 2-3).

Por último, se da cuenta de una pormenorizada revisión de la olanzapina frente a placebo, y frente a otros antipsicóticos atípicos, en la que incluye 55 estudios y más de 10.000 pacientes (Duggan L, 2005). De entre todos esos estudios destaca 4 para el tema específico de la Esquizofrenia resistente a tratamiento. Incluye parte de los ya señalados en la guía NICE (Beuzen 1998, Altamura 1999, Bitter 2004 y Conley 1998) y señala otro estudio (Kelly 2003). A lo largo de esta revisión Cochrane olanzapina muestra una débil significación para los síntomas negativos con una diferencia de 0,9 puntos y cuya traducción clínica permanece incierta para el autor. Los síntomas positivos son no concluyentes (n=84, diferencia de medias -1,30 CI -2,90 a 0,30). No muestra diferencias en cuanto a abandonos de tratamiento por falta de eficacia o efectos adversos. Su conclusión es que los datos disponibles sobre la olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente no son suficientes.

4.2.4. Aripiprazol

Existe una revisión amplia de 15 estudios (El-Sayeh 2007), en los que se incluye a 7.110 pacientes. Su conclusión es que el aripiprazol no es claramente diferente de los antipsicóticos típicos, u otros atípicos, en lo que se refiere a los resultados globales o a las calificaciones del estado mental.

Hay un único estudio de comparación entre aripiprazol vs haloperidol en esquizofrenia refractaria (Kane 1997). Los datos no muestran diferencias significativas en la medida en que los intervalos de confianza de la diferencia de medias atraviesa el punto cero. Por otro lado, las cifras relativas a riesgo relativo también son no concluyentes al incluir el valor 1 en sus intervalos de confianza. Sí que se confirma que el perfil endocrino es sustancialmente diferente. (Resultados en Tabla 3-4. Anexo 1)

4.2.5. Quetiapina

La dibenzothiazepine quetiapina demuestra *in vitro* un antagonismo $H1 > 5-HT(5HT2A > 5HT7) = \alpha1/2 > D2(D2 = D3 > D4) > D1 = M$. Como clozapina tiene una débil ocupación D2 y un antagonismo 5HT2 considerablemente alto aunque sin llegar a la saturación a dosis medias. Como es sabido tiene una ocupación transitoria D2 y como clozapina se puede considerar un '*looser binding*' o ligando débil en esos receptores.

En lo que respecta a los potenciales beneficios de quetiapina en esquizofrenia refractaria, los datos son inciertos y en principio muchos de ellos son estudios de casos (Reznik 2000, Brooks 2001). En uno de los pocos estudios referidos con muestras de pacientes con resistencia a tratamiento se asignó a tratamiento con quetiapina 600 mg/día durante 8 semanas o bien haloperidol 20mg/día a pacientes sin respuesta tras 4 semanas de tratamiento con flufenazina 20 mg/día. A partir de eficacia medida con descensos de un 20% en la PANSS total se comprobó en el grupo con quetiapina la cifra de buena respuesta era de un 52% siendo de 38% en el grupo de haloperidol (Emsley 2000). Se ha realizado un segundo sub-análisis a partir de esa muestra de Emsley y usando el criterio de ICG los datos son respectivamente para el grupo de quetiapina -51%- y para haloperidol -25%- (Buckley 2001). Los autores concluyen que pese a mostrar una modesta mejoría en los datos de la PANSS los mejores datos en ICG quedan limitados por el hecho de ser una escala subjetiva.

Por último, se realizó un estudio comparativo en esquizofrenia refractaria comparando respuesta a risperidona, quetiapina y flufenazina (Conley RR, 2005). En este estudio doble ciego de 12 semanas de duración sobre un discreto número de pacientes -38- se compararon respuesta a dosis medias de quetiapina (400 mg), risperidona (4mg) y flufenazina (12,5mg). No se encontraron diferencias clínicas globales, mostrando tendencia no significativa al abandono de tratamiento en el grupo de flufenazina. La tasa de respuesta en las 3 ramas de tratamiento fue reducida y poco demostrativa por el poco volumen de pacientes.

4.2.6. Sertindole

Este antipsicótico presenta una alta afinidad *in vitro* como antagonista 5HT_{2A}>5HT₇>α₁>D₂. En pacientes con esquizofrenia 20-24 mg de sertindol han mostrado en estudios iniciales con SPECT una alta ocupación en receptores estriatales D₂ y receptores corticales 5HT₂ (Pilowsky 1997, Travis 1998). Ya posteriormente, otros estudios cuantitativos de SPECT han indicado que 8-24 mg de sertindol ocuparían 47-74% de los receptores D₂ de los ganglios basales y que a pesar de la ocupación en el estriado alcance un 52-67%, la más alta ocupación se situaría en el córtex temporal con un intervalo de porcentaje de ocupación entre 76% y 91% (Bigliani, 2000).

Sertindol ha sido un fármaco introducido en Europa a finales de la década de los noventa y posteriormente retirado a raíz de estudios que mostraron una prolongación del intervalo QTc (Dunn&Finton 1996, Zimbroff 1997, Daniel 1998). Posteriormente, se mostró que este efecto no era exclusivo de sertindol sino compartido con antipsicóticos de primera y segunda generación. No parece que este efecto redunde en la aparición de taquiarritmias ventriculares en ausencia de enfermedad cardíaca o de otros factores de riesgo adicionales (Kitayama, 1999).

Desde un punto de vista teórico y atendiendo a notas de caso, su utilización en terapia combinada con clozapina en esquizofrenia refractaria ha sido planteada y formulada para futuros ensayos clínicos.

4.2.7. Ziprasidona

In vitro esta molécula muestra un antagonismo como sigue: alto para 5-HT (5HT_{2A}=5HT_{1/7})>D₂ (D₂=D₃>D₄)>α>H₁. Inhibe, así mismo, la recaptación de noradrenalina y 5HT. Su patrón de ocupación 5-HT₂ es similar a clozapina, olanzapina y risperidona con saturación incluso a dosis bajas (40mg ocupan >95% receptores). El patrón de ocupación D₂ es similar a olanzapina y risperidona con porcentajes de ocupación del 65% en dosis mayores (Bench 1996). Su corta elevación de prolactina sugiere una ocupación transitoria de dichos receptores a diferencia de los antipsicóticos de primera generación. A pesar de las reticencias iniciales por su posible implicación en la prolongación del intervalo QTc es hoy un fármaco aprobado en Europa y EEUU como fármaco de primera elección en esquizofrenia.

4.2.8. Consideraciones generales

En términos generales, puede asumirse que, con la literatura científica disponible hasta el momento, no puede demostrarse la existencia de un fármaco, típico o atípico, que sea de referencia a la hora de tratar la esquizofrenia resistente, salvo la clozapina (que se analiza en un punto aparte); aunque sí es cierto que podemos referirnos a ciertos aspectos concretos y/o indirectos de la enfermedad, donde la idoneidad de unos fármacos sobre otros estaría justificada.

Así, todos aquellos fármacos provistos de un menor número de efectos adversos sobre el paciente, sencillos de cumplimentar, y de fácil acceso, facilitarían la adherencia del mismo a aquellos.

Además, la administración de fármacos con perfiles receptoriales más selectivos sobre ciertas áreas cerebrales sería, en teoría, más beneficiosa en dominios como son el referido a los síntomas negativos y el de la neurocognición.

En los últimos años se han publicado varias revisiones y meta-análisis al respecto (Keefe et al, 1999; Geddes et al, 2000) que, sin excepción, concluyen que los nuevos antipsicóticos atípicos mejoran en mayor medida la función cognitiva de los pacientes esquizofrénicos cuando se comparan con los antipsicóticos típicos; aunque cinco aspectos limitan esta afirmación:

1. Algunos de los estudios revisados tienen limitaciones metodológicas importantes y/o están subvencionados por las empresas farmacéuticas.
2. Estos estudios se han realizado principalmente con clozapina, olanzapina y risperidona, por lo que

se debe ser cauto a la hora de atribuir estos resultados a todas las nuevas moléculas antipsicóticas.

3. Las dosis de antipsicóticos típicos utilizadas en la mayoría de los estudios son comparativamente elevadas.
4. En casi todos los estudios las medidas evaluadoras utilizadas para medir los déficits cognitivos han sido escogidas sin tener en cuenta su validez interna.
5. Por el momento, no se ha aclarado si el efecto beneficioso de los nuevos antipsicóticos atípicos se debe a una acción directa sobre la función cognitiva o a la disminución de efectos secundarios.

A pesar de los datos invocados en los estudios de Geddes y en otros posteriores sobre eficiencia relatados en el capítulo anterior, nuevos meta-análisis contradicen los resultados. Como ha sido referido en el capítulo anterior existe un meta-análisis reciente (Leucht, 2009) y en el que compara Antipsicóticos de primera y segunda generación. En él, los antipsicóticos de segunda generación difieren en muchas de sus propiedades y no son una clase homogénea. El interés de este meta-análisis más allá del número de estudios invocados está en la medición más allá de la simple eficacia y alcanza datos sobre recaídas, calidad de vida, síntomas secundarios y síntomas positivos, negativos y depresivos. Se relatan 4 antipsicóticos de segunda generación con resultados por encima de los antipsicóticos de primera generación en todas las variables estudiadas (amisulpride, olanzapina, clozapina y risperidona).

4.2.9. Conclusiones

1. Bajo la denominación de *antipsicóticos atípicos* se agrupa una gran variedad de moléculas que, si bien persiguen unos objetivos terapéuticos comunes (el tratamiento global de los síntomas esquizofrénicos), distan bastante unas de otras en lo que a su modo de acción se refiere.
2. La síntesis de nuevas moléculas ha dado lugar a perfiles antipsicóticos diferenciados, los cuales determinan el uso que se hace de ellas a la hora de tratar los diferentes dominios sintomáticos de la esquizofrenia.
3. Estos nuevos fármacos parecen estar desprovistos, al menos a corto y medio plazo, de muchos de los efectos secundarios que presentaban los conocidos como típicos. Ello facilita la consecución de objetivos importantes en el tratamiento de la esquizofrenia, como son la cumplimentación y la adherencia terapéutica.
4. Los estudios ceñidos a la observación y análisis de la eficacia de estos nuevos fármacos sobre la esquizofrenia resistente son escasos y presentan importantes problemas metodológicos, derivados fundamentalmente de los criterios de inclusión y de la duración de los estudios.
5. Puede asumirse, con los estudios disponibles hasta el momento, que no existe un fármaco, típico o atípico, que sea de referencia a la hora de tratar la esquizofrenia resistente, salvo la clozapina. Sin embargo, aunque es evidente que por el momento nos encontramos lejos de disponer del antipsicótico ideal, no se deben menospreciar los avances obtenidos en los últimos años en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de la esquizofrenia, ya que son imprescindibles para progresar en el diseño de nuevos abordajes terapéuticos.

4.2.10. Recomendaciones

1. En el tratamiento de la esquizofrenia resistente es fundamental el abordaje terapéutico de todos los dominios de la enfermedad psicótica, de los síntomas positivos, de los negativos, de los afectivos y de los cognitivos.
2. La existencia de diferentes perfiles farmacológicos entre los nuevos antipsicóticos puede resultar de ayuda a la hora de elaborar un tratamiento más personalizado de cada paciente, teniendo en

cuenta que la medicación más eficaz es aquella que el paciente efectivamente toma, aquella que le comporta menores efectos secundarios y aquella que evita la necesidad de complicadas pautas posológicas.

3. Es necesaria la realización de nuevos estudios centrados en la esquizofrenia resistente que eviten los sesgos metodológicos presentes en la mayoría de los trabajos previos, de cara a delimitar si alguna de las nuevas moléculas presenta beneficios significativos al respecto.

4.2.11. Bibliografía

1. Altamura AC, Velona I, Curreli R, Mundo E, Bravi D. Is olanzapine better than haloperidol in resistant schizophrenia? A double-blind study in partial responders. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2002 Jun; 6(2): 107-112.
2. Arvanitis LA, Miller BG. Múltiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapina) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry.* 1997; 42: 233-246.
3. Azorin JM, Spiegel R, Remington G y cols. A double-blind comparative study of clozapina and risperidona in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 1.305-1.313.
4. Bench CJ, Lammertsma AA, Grasby PM y cols. The time course of binding to striatal dopamine D2 receptors by the neuroleptic ziprasidone (CP-88,059-01) determined by positron emission tomography. *Psychopharmacol.* 1996; 124: 141-147.
5. Beuzen JN, Taylor N, Wesnes K, Wood A. A comparison of the effects of olanzapine, haloperidol and placebo on cognitive and psychomotor functions in healthy elderly volunteers. *J Psychopharmacol.* 1999; 13(2):152-8.
6. Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD, y cols. Striatal and temporal cortical D2/D3 receptor occupancy by olanzapine and sertindole in vivo: a(125I) epidepride single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychopharmacol.* 2000; 150: 132-140.
7. Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, Feldman PD, Metcalfe S, Gagiano CA, Furedi J, Bartko G, Janka Z, Banki CM, Kovacs G, Breier A. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia Olanzapine HGCK Study Group. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Jan; 28(1):173-80.
8. Bondolfi G, Baumann P, Dufour H. Treatment-resistant schizophrenia: clinical experience with new antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1996; 6: S2-S25.
9. Bondolfi G, Dufour H, Patris M y cols. On behalf of the Risperidone Study Group. Risperidone versus clozapina in treatment resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 499-504.
10. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, Lafargue RT, Clifton A, Pickar D. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: Effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry.* 1999 Feb; 156(2): 294-298.
11. Brooks JO. III Successful outcome using quetiapina in a case of treatment-resistant schizophrenia with assaultive behaviour. *Schizophr Res.* 2001; 50: 133-134.
12. Buckley PF, Krowinsky AC, Miller DD. Clinical and biochemical correlates of "high dose" clozapina therapy for treatment-refractory schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001; 49: 223-229.
13. Cavallaro R, Colombo C & Smeraldi E. A pilot, open study on the treatment of refractory schizophrenia with risperidone and clozapine. *Hum Psychopharmacol.* 1995; 10: 231-234.
14. Chowdhury AN, Mukherjee A, Ghosh K, Chowdhury S, Das Sen K. Horizon of a new hope: Recovery of schizophrenia in India. *Int Med J.* 1999 Sep; (3): 181-185.

15. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel LD, Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15: 13-22
16. Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ y cols. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1998; 155: 914-920.
17. Conley RR, Kelly DL, Nelson MW, Richardson CM, Feldman S, Benham R, Steiner P, Yu Y, Khan I, McMullen R, Gale E, Mackowick M, Love RC. Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28(4):163-8.
18. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, McCarthy BG. Long term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1998; 34: 61-69.
19. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoki A, Indrans. Olanzapine for schizophrenia Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue2.
20. Dunn CJ, Fitton A. Sertindole. *CNS Drugs.* 1996; 5: 224-230.
21. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazol para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida) Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007.
22. Emsley R, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapina ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment: PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15: 121-131.
23. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J.* 2000; 321: 1.371-1.376.
24. Gilbody SM, Bagnall AM, Dugan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library 1, Update Software, Oxford.* 2002.
25. Kapur S, Remington G, Jones C y cols. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry.* 1996; 153: 948-950.
26. Kane JM, Meltzer HY, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: Results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry.* 2007 Feb; 68(2): 213-223.
27. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999; 25: 201-222.
28. Kelly DL, Conley RR, Richardson CM, Tamminga CA, Carpenter WT Jr. Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs. clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry.* 2003 Sep-Dec; 15(3-4):181-6.
29. Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J y cols. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55: 259-262.
30. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs. placebo and other antipsychotic agents: factors associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 1999; 99: 160-170.
31. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li Ch, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet.* 2009 Jan 3; 373.
32. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia.

35. *Am J Psychiatry*. 1994 Jun; 151(6): 825-35.
36. Martinot JL, Paillière- Martinot ML, Poirier MF, y cols. In vivo characteristics of dopamine D2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacol*. 1996; 124: 154-158.
37. Mattes JA. Risperidone: how good is the evidence for efficacy? *Schizophr Bull*. 1997; 23: 155-161.
38. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1,D2 and serotonin 2pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 251: 238-246.
39. Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapina and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1997; 96: 265-273.
40. Pilowsky LS, O'Connell P, Davies N y cols. In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole: a123 IIBZM single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychopharmacol*. 1997; 130: 152-158.
41. Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacol*. 2000; 148: 3-15.
42. Reznik I, Benatov R, Sirota P. Long-term efficacy and safety of quetiapina in treatment-refractory schizophrenia: a case report. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2000; 4: 77-80.
43. Sax KW, Strakowski SM, Keck PE. Attentional improvement following quetiapina fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998; 33: 151-155.
44. Speller JC, Barnes TRE, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms: amisulpride vs haloperidol. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 564-568.
45. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood A J, and the Lily resistant Schizophrenia Study Group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapina in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapina. *Biol Psychiatry*. 2001; 49: 52-63.
46. Travis MJ, Busatto GF, Pilowsky LS y cols. Serotonin: 5-HT2A receptor occupancy in vivo and response to the new antipsychotics olanzapine and sertindole. *Br J Psychiatry*. 1998; 173: 290-291.
47. Volavka J, Czobar P, Sheitman B y cols. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorders. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 255-262.
48. Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K y cols. Risperidone versus clozapina in treatment-resistant schizophrenia: a randomised pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998; 24: 911-922.
49. Wetzel H, Grunder G, Hillert A y cols. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology: a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1/d2-like antagonist. *Psychopharmacol*. 1998; 137: 223-232.
50. Whirsing DA, Marshall BD, Green MF y cols. Risperidone in treatment refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1374-1379.
51. Zimbroff DL, Ane JM, Tamminga CA y cols. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 782-791.

4.3. ESTUDIO DE TRATAMIENTO CON MEGADOSIS DE ANTIPSICÓTICOS

En lo referente a este punto, resulta curioso el hiato temporal tan amplio que existe entre las guías de consenso, la literatura científica existente al respecto (Kinon y cols, 1993; Lindenmayer y cols, 2002; Shalev y cols, 1993) y la práctica clínica habitual. Este fenómeno puede deberse a que a la hora de lograr las aprobaciones para un determinado fármaco, ya sea ante la FDA o la EMEA, las empresas farmacéuticas titulen las dosis máximas recomendadas con cierta prudencia a fin de no aumentar los efectos secundarios, sobre todo en las últimas fases del desarrollo del fármaco.

En consecuencia, es común que el clínico perciba que la dosis máxima recomendada es a menudo insuficiente si se pretende obtener una respuesta correcta, sobre todo si se trata de cierto porcentaje de pacientes con los cuales las cosas no van bien; y que, por ello, sea la práctica clínica, alejada de la ficha técnica, pero ajustada a la práctica habitual, la que acabe por establecer el techo terapéutico limitado inicialmente por las empresas.

Por otra parte, hay que tener en cuenta la existencia de aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden influir en el uso de dosis altas de antipsicóticos. Así pues, la existencia de metabolizadores rápidos y lentos daría lugar a la necesidad de ajuste de dosis en unos y en otros. Este es un fenómeno bien conocido en el caso de la clozapina (Gaertner y cols, 2001; Llorca y cols, 2002); pero la cuantificación de otros fármacos en sangre, o no está aún disponible, o no aporta unos niveles estables, como es el caso de la quetiapina.

El primer meta-análisis sobre del que tenemos conocimiento comparó dosis “moderadas” clorpromazina-equivalentes y mostraba que dichas dosis eran preferibles en el tratamiento a largo plazo de pacientes crónicos con esquizofrenia (Bollini et al, 1994).

Un hecho constatado en algunas publicaciones es la prescripción de altas dosis de neurolépticos en relación con el pasado de los pacientes y, particularmente, los que tuvieron antecedentes de agresión o que estuvieran recibiendo medicación neuroléptica desde hace más tiempo (Wilkie A et cols, 2001). En un estudio que abarca el estudio de prácticas médicas en población del lejano oriente se constató un descenso en la prescripción de altas dosis de neurolépticos entre los años 2001 y 2004 desde un 17,9 % a un 6,5% (OR 0,32, 95 CI 0,26-0,39, $p < 0,001$). Características clínicas asociadas con la prescripción de altas dosis de neurolépticos eran antecedentes de múltiples ingresos, mayor prevalencia de síntomas positivos y predecía, además, edad joven, uso de antipsicóticos clásicos y en forma de acción prolongada (Sim K y cols, 2004, 2009).

Si bien ha habido clínicos proclives al uso de altas dosis de neurolépticos a dosis elevadas, la “neuroleptización rápida” ha quedado en general desestimada en cualquier circunstancia ya que superar el umbral de neuroleptización de un antipsicótico (es decir, la dosis a la cual tienen lugar los efectos extrapiramidales –SEP-) reduce su eficacia (J.M. Pierre, D.A. Wirshing & W.C. Wirshing 2004). En el caso de los antipsicóticos atípicos se puede también provocar sintomatología extrapiramidal a dosis excesivamente elevadas, lo que conlleva el riesgo de la pérdida de “atipicidad” con el consiguiente riesgo de eventos no deseados. Entre estos eventos no deseados están los problemas cognitivos que se han visto reducir de forma pareja a la reducción de megadosis (Kawai N y cols, 2006).

4.3.1. Estudios con megadosis de antipsicóticos típicos en esquizofrenia refractaria

Existen estudios controlados que comparan altas dosis de antipsicóticos convencionales con dosis estándar en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento. Dichos estudios han fracasado en mostrar una ventaja estadísticamente significativa para los regímenes de tratamiento con megadosis (Hirsch&Barnes 1994; Thompson 1994). Sin embargo, existen problemas metodológicos con estos estudios, en los que se incluyen el reducido tamaño muestral y el déficit en la consistencia de definición de la resistencia al tratamiento (Kane 1993). Este último problema se observa en el hecho de

que en algunos estudios una proporción de los pacientes con dosis estándar muestran mejoría, lo cual sugiere que su clasificación como pacientes resistentes a tratamiento fue prematura.

Quizás hayan sido los ensayos con olanzapina los más extendidos en número a la hora de plantear dosis por encima de los recogidos en ficha técnica. Aparte estudios de caso que revelaron mejorías en síntomas positivos de esquizofrenia en pacientes tras administración de dosis de hasta 60mg/día (Niedoborek A. 2004), se han realizado diversos ensayos clínicos.

En un ensayo abierto, 43 pacientes con esquizofrenia recibieron tratamiento con olanzapina hasta 40 mg/día, tras respuesta insatisfactoria a risperidona, clozapina o antipsicóticos de primera generación. Tras un período de escalada de dosis lento (5mg/sem), en la semana 14 la mejoría fue leve y solamente un 17% de los pacientes cumplieron criterios de respuesta. No obstante, las dosis superiores a 20mg/día produjeron una reducción de síntomas más importante que las dosis inferiores a 20mg/día (Lindemayer J.P. 2001).

En un estudio aleatorizado los pacientes recibieron durante 8 semanas dosis estándar de diversos antipsicóticos típicos –haloperidol- o atípicos –risperidona, clozapina, olanzapina- tras fracasar a un ensayo con antipsicótico atípico anterior. Posteriormente, se permitió dosis flexible durante 6 semanas. Los resultados aunque mostraron una mejoría más bien discreta fueron más acentuados para olanzapina en la semana 14 con dosis máxima respecto a la semana 8 que lo era con dosis estándar. Esto no ocurrió para el resto de fármacos para los que la respuesta se estabilizó (Volavka J y cols, 2002).

Los resultados fueron diferentes para otro ensayo clínico, que en este caso fue aleatorizado y doble ciego, de 16 semanas de duración y diseño cruzado, en el que 13 pacientes que habían presentado respuesta de ausencia de eficacia a antipsicóticos típicos, risperidona u olanzapina a dosis convencionales recibieron en una segunda fase de tratamiento dosis de 50 mg/día de olanzapina o 450 mg/día de clozapina. Ningún paciente en la rama olanzapina cumplió criterios de respuesta a tratamiento. Además, los pacientes en los que la clozapina se sustituyó por olanzapina tendieron a empeorar mientras que si el cambio se hacía en sentido inverso, de olanzapina a clozapina, la tendencia fue a la mejoría (Kelly DL y cols, 2003).

De cualquier manera, y en términos generales, las dosis elevadas de antipsicóticos, en monoterapia o en combinación, no aportan beneficios en la esquizofrenia en general y en la esquizofrenia resistente en particular, aumentando el riesgo de efectos secundarios, en ocasiones graves.

4.3.2. Conclusiones

1. Es una práctica clínica habitual el uso de dosis de antipsicóticos superiores a las recogidas en la ficha técnica, más aún en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a las dosis recomendadas.
2. Las dosis máximas recomendadas, recogidas en la ficha técnica de los diferentes fármacos, obedecen a estudios de registro encaminados a la puesta en el mercado de dichos fármacos, puesto que reflejan titulaciones bajas a fin de no procurar efectos secundarios que pudieran ser obstáculo en su comercialización.
3. El peso, el sexo, la raza y los diferentes sistemas enzimáticos de transporte y metabolización, hacen que los tratamientos hayan de ser individualizados en la medida de lo posible, y revisados y ponderados en función de los niveles plasmáticos de los fármacos en los pacientes, en los casos en que ello sea posible.

4.3.3. Recomendaciones

Si bien parece cierto que el establecer un techo terapéutico individualizado para cada paciente puede ser de utilidad, lo cierto es que el uso de dosis altas de antipsicóticos, de uno solo o de varios en combinación, lejos de aportar mejoría clínica parece conllevar un aumento de los efectos secundarios, tanto en lo referente a su frecuencia de presentación como a su gravedad.

4.3.4. Bibliografía

1. Bollini P, Pampallona S, Orza MJ, Adams ME y cols. Antipsychotic drugs: Is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol Med.* 1994 May; 24(2): 307-316.
2. Branford D. Use of high dose antipsychotic medication. *Pharm J.* 1994; 252: 388.
3. Brotman AW, McCormick S 3rd. A role for high-dose antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 1990; 51(4):164-6.
4. Gaertner Ines MD, Gaertner Hans Jorg MD, Vonthein Reinhard PhD, Dietz Klaus PhD. Therapeutic Drug Monitoring of Clozapine in Relapse Prevention: A Five-Year Prospective Study. *J Clinical Psychopharmacol.* 2001 Jun; 21(3):305-310.
5. Harrington M, Lelliott P, Paton C, Konsolaki M, Sensky T, Okocha C. Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for inpatients. *Psychiatric Bull.* 2002; 26(11): 418-420.
6. Hirsch SR, Barnes TRE. Clinical use of high-dose neuroleptics. *Br J Psychiatry.* 1994; 164: 94-96.
7. Kane JM. Acute treatment. In: *Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects* (Ed. TRE Barnes), Academic Press, London; 1994. p.169-181.
8. Kawai N, Yamakawa Y, Baba A, Nemoto K, Tachikawa H, Hori T, Asada T, Iidaka T. High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: The effect of dose-reduction. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30(6): 1.009-1.014.
9. Kelly DL, Conley RR, Richardson CM y cols. Adverse effects and laboratory parameters of high-dose olanzapine vs clozapina in treatment-resistant schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry.* 2003; 15: 181-6.
10. Kinon BJ, Kane JM, Chakos M, Munne R. Possible predictors of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse: influence of negative symptoms and acute extrapyramidal side effects. *Psychopharmacol Bull.* 1993; 29(3): 365-9.
11. Koshino Y. Algorithm for treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999 Oct; 53 Suppl: S9-13.
12. Lindenmayer JP, Volavka J, Lieberman J y cols. Olanzapine for schizophrenia refractory to typical and atypical antipsychotics: an open-label, prospective trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21: 448-53.
13. Lindenmayer JP. The Unbalanced Mind. *Am J Psychiatry.* 2002 Sept; 159(9): 1.616-1.617.
14. Little KY, Gay TL, Vore M. Predictors of response to high dose antipsychotics in chronic schizophrenics. *Psychiatry Res.* 1989; 30(1): 1-9.
15. Llorca PM, Lancon C, Disdier B, Farisse J, Sapin C, Auquier P. Effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia: clinical response and plasma concentrations. *J Psychiatry Neurosci.* 2002 Jan; 27(1): 30-7.
16. Niedoborek A, Wojcicka A. Use of high-dose olanzapine for treatment of acute relapse of schizophrenia in a patient with bad tolerance of typical neuroleptics. Case report. *Psychiatria Polska.* 2004; 38(3): 485-490.
17. Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. High-dose antipsychotics: Desperation or data driven?. *Antipsicóticos a altas dosis: Evidencia científica o intento a la desesperada?* *Psiquiatria Biologica.* 2004; 11(6): 252-256.
18. Shalev A, Hermesh H, Rothberg J, Munitz H. Poor neuroleptic response in acute exacerbated schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1993; 87(2): 86-91.
19. Sim K, Su A, Leong JY, Yip K, Chong MY, Fujii S, Yang S, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Tsang HY, Shinfuku N, Kua EH, Tan CH. High dose antipsychotic use in schizophrenia: findings of the REAP (research on east Asia psychotropic prescriptions) study. *Pharmacopsychiatry.* 2004 Jul; 37(4):175-9.
20. Sim K, Su HC, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Ungvari G, Si T, He YL, Chung EK, Chan YH, Shin-

- fuku N, Kua EH, Tan CH, Sartorius N. High-dose antipsychotic use in schizophrenia: a comparison between the 2001 and 2004 Research on East Asia Psychotropic Prescription (REAP) studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Jan; 67(1): 110-7.
21. Thompson C. The use of high-dose antipsychotic medication. *Br J Psychiatry.* 1994; 164: 448-458.
22. Volavka J, Czobor P, Sheitman B y cols. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorders. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 255-262.
23. Wilkie A, Preston N, Wesby R. High dose neuroleptics-Who gives them and why? *Psychiatric Bull.* 2001 May; 25(5): 179-183.

4.4. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS

4.4.1. Introducción

Una característica importante que ha de observarse a la hora del tratamiento farmacológico en pacientes con esquizofrenia refractaria es que estos han de estar sometidos a medicación antipsicótica durante períodos muy dilatados de su vida. Es por ello que no sólo es importante analizar los posibles efectos adversos que estas medicaciones pueden producir a corto y medio plazo, sino también la capacidad que las mismas tienen para dar lugar a efectos secundarios a largo plazo, tanto por sí mismas como cuando es necesario asociarlas a otro tipo de medicaciones, y lo mismo si inciden sobre el SNC como si lo hacen sobre cualquier otro sistema de la economía del organismo, así como en su interacción con sistemas metabólicos compartidos.

Los fenómenos secundarios de los diferentes antipsicóticos son bien conocidos. Primeramente haremos una referencia a los más comunes, compartidos por la mayoría de ellos, dividiéndolos en dos apartados según sean o no de índole neurológica. Posteriormente haremos unas recomendaciones generales.

4.4.2. Efectos adversos no neurológicos

4.4.2.1. Sobre el corazón

Los antagonistas del receptor llamados de baja potencia son más cardio-tóxicos que los de alta potencia.

La clorpromacina produce prolongación de los intervalos QT y PR, aplanamiento de las ondas T, y depresión del segmento ST incluso a dosis bajas (Ban & St Jean 1964).

Cuando los intervalos QT exceden los 0,44 mseg. existe cierta correlación con un aumento del riesgo de muerte súbita, posiblemente secundaria a fibrilación ventricular o taquicardia ventricular.

Si bien es cierto que los antipsicóticos de segunda generación, en general, parecen ser más seguros a ese nivel, entraría dentro de la práctica recomendable la realización de un ECG anual, sobre todo si se utilizan dosis elevadas del fármaco o existen antecedentes familiares de muerte súbita. Tal como muestra el estudio CATIE en el que todos los pacientes tuvieron registrado su intervalo QT en un ECG que se realizaba cada 3 meses, el QT apenas se incrementó. Contrariamente a las prevenciones existentes antes de la realización del estudio, el incremento del intervalo QT no supone una amenaza mayor para las personas

que reciben tratamiento con antipsicóticos atípicos o de segunda generación. En definitiva, la morbilidad o la mortalidad a partir de cambios en el QT son prácticamente minúsculas.

No obstante, en este apartado sobre riesgo cardiovascular y uso de antipsicóticos son importantes los datos aportados por la OMS relativos a efectos secundarios y que señalan la asociación entre miocarditis y cardiomiopatía y la exposición a clozapina. Dicha asociación es menor para el resto de los antipsicóticos (Coulter 2001).

4.4.2.2. Muerte súbita

Hay datos extensos que relacionan el uso de antipsicóticos típicos con un incremento de riesgo de la muerte súbita. Estas sustancias bloquean la repolarización de canales de potasio in vitro y prolongan el intervalo QT (Hadad PM 2002, Kongsamut S 2002) que a su vez constituye un mecanismo causal importante para las taquiarritmias ventriculares que a menudo son causa de muerte súbita (Roden DM 2004). Hay numerosos estudios de caso de *torsade de points* y muerte súbita en conjunción con el uso de antipsicóticos típicos o APG (Liberatore MA 1984, Darpo B. 2001). Ya hace varias décadas se dio cuenta de muerte súbita atribuida a la terapia con clorpromazina en pacientes jóvenes sanos (Aherwadker y cols 1964).

La tioridazina y la pimozida prolonga el intervalo QT, un efecto que en el caso de pimozida se potencia a la hora de usar de manera concomitante antibióticos del grupo de los macrólidos, ya que estos inhiben el metabolismo de la pimozida por el enzima hepático CYP 3A3 $\frac{3}{4}$. (Opler & Feinberg 1991).

Sin embargo, aunque se relata una mayor seguridad de antipsicóticos de segunda generación, lo cierto es que también tienen efectos sobre la repolarización de los canales de potasio y que prolongan por ello la repolarización ventricular (Harrigan EP, 2004).

Un reciente estudio realizó sobre una cohorte retrospectiva una valoración ajustada de incidencia de muerte súbita entre pacientes con tratamiento de antipsicóticos. En la misma se incluían 44.218 y 46.089 con uso de APG y ASG respectivamente. Se comparó con una muestra ajustada de 186.000 individuos no expuestos a antipsicóticos. Los pacientes presentaban un riesgo relativo de incidencia de muerte súbita de 1,99 para APG (RR 1,99, 95% CI 1,68-2,34) y de 2,26 para ASG (RR 2,26, 95% CI 1,88-2,72). Cuando se comparan estos dos grupos, es decir, pacientes en tratamiento con antipsicóticos de primera generación –APG- frente a pacientes en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación –ASG- no hay riesgo incrementado (RR 1,14, 95% CI, 0,93-1,39). (Ray W.A. y cols, 2009). En este estudio se comprobó que la dosis era una variable de interacción con el riesgo de muerte súbita.

En general, aunque se ha invocado las arritmias cardíacas previamente no diagnosticadas y el riesgo por exposición a antipsicóticos como explicaciones a la muerte súbita, otras posibles causas de colapso cardiovascular han sido invocadas tales como discinesia respiratoria, distonía laringo-faríngea o vasodilatación periférica. (Nielsen & Toft E, 2009). En general, la frecuencia de aparición de la *torsade de points* es extremadamente baja por lo que se necesitarían muestras muy extensas para detectar un pequeño incremento del riesgo de muerte súbita.

4.4.2.3. Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática es debida al bloqueo adrenérgico y es más frecuente en los antipsicóticos de baja potencia. Se da más frecuentemente en los primeros días del tratamiento y de manera rápida genera un fenómeno de tolerancia. Debido a que la hipotensión es atribuible al bloqueo α -adrenérgico, los fármacos también bloquean las propiedades estimulantes α -adrenérgicas de la adrenalina, dejando intactos los efectos estimulantes β -adrenérgicos. Por lo tanto, la administración de adrenalina provoca un empeoramiento paradójico de la hipotensión y está contraindicada en la hipotensión secundaria a antipsicóticos.

Clozapina y quetiapina tienen también un potente efecto antagonista adrenérgico y pueden producir hipotensión ortostática y taquicardia en las fases precoces del tratamiento (Balasarini & Frankenburg

1991; Arvanitis & Miller 1997). Dado que en este caso es dosis dependiente y existe tolerancia, el uso de posologías adaptadas en el inicio del tratamiento reduce el riesgo de aparición de estos efectos (Ereshefsky y cols, 1989).

4.4.2.4. Efectos hematológicos

Una leucopenia transitoria con un recuento en torno a 3.500 leucocitos es, a menudo, un problema común, pero no serio.

Un problema hematológico con riesgo vital es la agranulocitosis, que se da más a menudo con clorpromacina, tioridacina y clozapina, aunque se observa con casi todos los antipsicóticos. La agranulocitosis es más frecuente durante los tres primeros meses de tratamiento, con una incidencia de 1/10.000 pacientes tratados con antagonistas de la dopamina (Krupp & Barnes 1989; Honigfeld y cols, 1998). Los miembros de etnias judías asquenazíes con antígeno de histocompatibilidad tipo B38, DR4, DQW3 y pacientes finlandeses pueden tener un riesgo acrecentado (Amsler y cols, 1977; Lieberman y cols, 1990).

La tasa de mortalidad de esta complicación se estima en torno a un 30%. La presencia de dolor de garganta y/o fiebre obligan a un control analítico de la sangre y a la suspensión del fármaco (independientemente de los controles habituales exigidos para el tratamiento con clozapina).

La monitorización semanal o bisemanal ha reducido la agranulocitosis a un 0,4% de los pacientes expuestos.

La leucopenia es más común con clozapina que la agranulocitosis y no está relacionada con un incremento del riesgo para agranulocitosis. Eosinofilia, leucocitosis y trombocitopenia están también asociadas con clozapina.

La agranulocitosis secundaria a clozapina y a las fenotiazinas son generalmente reversibles, con interrupción del tratamiento y cuidados médicos apropiados la recuperación es común.

En pacientes tratados con este tipo de fármacos se pueden observar de forma aislada púrpura trombocitopénica y no trombocitopénica, anemias hemolíticas y pancitopenias.

4.4.2.5. Aumento de peso

El aumento de peso asociado al tratamiento antipsicótico constituye una de las mayores limitaciones a la observancia del tratamiento. Además, conlleva asociadas complicaciones metabólicas, cardiovasculares y oncológicas, siendo uno de los principales factores a la hora de disminuir la vida media de los pacientes (Mc Evoy y cols, 2005, Osby y cols, 2000).

Con el crecimiento en la prescripción de antipsicóticos de segunda generación (ASG) en el último decenio, el aumento de peso ha emergido como un nuevo problema iatrogénico.

El mecanismo subyacente permanece aún sin esclarecer. Se ha relacionado con el bloqueo histaminérgico y la afinidad por el receptor H1 (Kroeze y cols, 2003) y el bloqueo del receptor 5-HT_{2c} (De Luca y cols, 2007, Reynolds y cols, 2002), con la alteración de la homeostasis glucosa-insulina o la inducción de secreción de leptina (Müller & Kennedy 2006).

Estudios retrospectivos han asociado a la clozapina con un mayor aumento ponderal, posteriormente a la olanzapina y la quetiapina, quedando atrás la risperidona y el haloperidol, en este orden. Los ensayos clínicos con ziprasidona y aripiprazol apuntan a una menor ganancia ponderal con su uso (Newcomer 2005).

Los antipsicóticos están asociados con ganancias ponderales a corto plazo (10-12 semanas) y a largo plazo. En un metanálisis llevado a cabo hace unos años para comparar la ganancia de peso entre los distintos antipsicóticos, se comprobó que la ganancia media era 4,5 kg con clozapina, 4,1 con olanzapina, 2,5 con clorpromazina, 2,1 con risperidona, 1,1 kg con haloperidol y 0,05 kg con ziprasidona (Allison y

cols, 1999). Otros investigadores mostraron una ganancia de peso a corto plazo con quetiapina de 2.3 kg (Jones y cols, 1999) y de 0,6 kg con aripiprazol (Marder y cols, 2003).

En el tema del tiempo de aumento de peso parece que se alcanza una meseta hacia los 9 meses o el año, si bien con clozapina el aumento puede ser sostenido hasta los 5 años (Henderson y cols, 2000).

Hay algunos datos que son relatados y en particular ciertas variables predictivas para el aumento de peso como son la edad, siendo más proclives al aumento de peso los niños, adolescentes y adultos jóvenes, los pacientes con un peso basal en los intervalos de IMC bajos, los individuos pertenecientes a etnias africanas, hispánicas y descendientes de nativos americanos y, por último, aquellos con buena respuesta terapéutica. Este último aserto es muy controvertido (Leadbetter y cols, 1992, Beasley y cols, 2000, Meyer JM & Nasrallah HA).

4.4.2.6. Diabetes e intolerancia a la glucosa

Independientemente de que se haya sugerido una mayor incidencia de diabetes tipo-2 en población esquizofrénica por encima de la población general, antes incluso del uso masivo de ASG (Dixon y cols, 2000), lo cierto es que la introducción de estos últimos ha estado asociada con el desarrollo de intolerancia a la glucosa, la aparición de diabetes mellitus, la cetoacidosis diabética y la exacerbación de diabetes previas tipo I y II (Henderson 2002, Henderson y cols, 2007).

Al menos dos antipsicóticos pueden asociarse claramente a esta complicación, y son la clozapina y la olanzapina. Es posible que la incidencia sea menor con otros antipsicóticos (Popli y cols, 1997, Wirshing y cols, 1998, Goldstein y cols, 1999). Las primeras sospechas fueron a raíz de un estudio aparecido al inicio de la presente década sobre 82 pacientes a los que se había cambiado de tratamiento a clozapina, un 37% de los mismos fueron diagnosticados de aparición de diabetes en un seguimiento de 5 años. Ni la dosis de clozapina ni el aumento de peso resultaron ser predictores (Henderson y cols, 2000). Otros estudios mostraron este vínculo asociativo (Koller y cols, 2001, Koller & Doraiswamy 2002). Posteriormente el ensayo CATIE encontró estos mismos hallazgos de una forma calificada de irrefutable (McEvoy y cols, 2005).

Los mecanismos imputados en el desarrollo del tipo II de diabetes son el descenso en la sensibilidad a la insulina (insulino-resistencia) y el descenso en la secreción de la misma como resultado del descenso de las células beta en el páncreas. Quizás sea el primero de estos efectos –la insulino-resistencia- el que está mayormente asociado a la exposición a antipsicóticos. La resistencia a la insulina puede ser el resultado de un crecimiento en la adiposidad central o derivado de la función de transporte de la glucosa bajo una interferencia con las proteínas transportadoras.

Otro mecanismo parece ser el relacionado con la actividad antagonista serotoninérgica de algunos de los nuevos antipsicóticos y que podría alterar el efecto regulador de la serotonina en la homeostasis de la glucosa y, particularmente, la sensibilidad de las células beta a los niveles de glucosa (Gilles y cols, 2005).

Curiosamente y aunque se ha referido constantemente que los individuos con excesivo peso estaban con un riesgo aumentado para diabetes, ésta puede aparecer en individuos sin sobrepeso. Según esto la obesidad inducida por antipsicóticos no aparece como la única razón para el desarrollo de la diabetes mellitus o la cetoacidosis diabética en pacientes esquizofrénicos (Meyer JM & Nasrallah HA)

Los pacientes tratados con antipsicóticos como la clozapina o la olanzapina pueden mostrar resistencia a la insulina, junto a hiperleptidemia secundaria e hiperlipemia con diabetes mellitus y aumento de peso, en lo que se ha dado en llamar como síndrome metabólico.

4.4.2.7. Hiperprolactinemia

El bloqueo dopaminérgico D2 en la vía tubero-infundibular parece ser el responsable de los aumentos de prolactina séricos producidos por los antipsicóticos. Los niveles fisiológicos de prolactina oscilan entre

1 y 25 µg/l. Los efectos clínicos suelen aparecer al superar los 30 µg/l. Con dosis repetidas los niveles de prolactina permanecen elevados y las elevaciones se correlacionan con tasas de ocupación de los receptores D2 por encima de un 50% (Nordstrom & Farde 1998).

La elevación de la prolactina sérica, el bloqueo alfa adrenérgico y colinérgico, así como los cambios en el funcionalismo del sistema serotoninérgico periférico pueden relacionarse con la aparición de efectos adversos a nivel sexual, tanto en el hombre como en la mujer. Un reciente artículo indica que la elevación de prolactina explica el 40% de todas las disfunciones sexuales presentes en pacientes con esquizofrenia (Knegtering et cols, 2008).

Por otra parte, los niveles elevados de prolactina están relacionados con otras complicaciones a nivel orgánico, como son las consecuencias hormonales. La hiperprolactinemia está asociada con galactorrea, ginecomastia, oligomenorrea, amenorrea en mujeres y con galactorrea, ginecomastia y disfunción eréctil y disfunción eyaculatoria en hombres. Otros efectos son el aumento en la incidencia de cáncer genital y de mama en las mujeres, y de próstata en los hombres, así como la aparición más temprana de osteoporosis en ambos sexos (Hadad & Wieck 2004). También se ha hipotetizado que la presencia de hiperprolactinemia estaría asociada con la aparición de enfermedades autoinmunes en períodos postreros de la vida.

En la relación entre prolactina y osteoporosis, estudios previos habían demostrado que entre un 30 y un 60% de los pacientes tratados con antipsicóticos presentan pérdidas en la densidad ósea preludio de la osteoporosis (Meaney y cols, 2004). Un estudio encuentra que entre las mujeres con esquizofrenia tratadas con haloperidol, 18 de 21 (86%) tenían un descenso en la densidad ósea comparados con 9 sobre 23 (39%) en mujeres control sanas (Jung y cols, 2006). Las fracturas en pacientes con esquizofrenia y que toman antipsicóticos ocurren más frecuentemente respecto a la población no psiquiátrica.

Respecto a la relación entre prolactina y riesgo de cáncer, la relación de un tratamiento prolongado con la aparición de adenomas de la pituitaria y adenocarcinomas ha sido sugerida. Así ha sido el caso para risperidona (Doraiswamy y cols, 2007). Otro estudio prospectivo encuentra que el volumen de la pituitaria crece significativamente a lo largo de un año en personas tratadas con antipsicóticos elevadores de la prolactina (Macmaster y cols, 2007). Respecto al cáncer de endometrio, algunos datos recientes sugieren que estaría relacionado con un desequilibrio hormonal relacionado con la elevación de prolactina (Yamazawa y cols, 2003). Este mismo estudio señala un riesgo quintuplo en el cáncer endometrial con el uso de antipsicóticos elevadores de prolactina en mujeres premenopáusicas.

Los antipsicóticos de segunda generación han creado expectativas de una menor incidencia de efectos sexuales adversos. En general, si comparamos los ASG con los antipsicóticos de primera generación (APG) aquellos presentan menores efectos secundarios sexuales con la excepción de risperidona, paliperidona y amisulpride por su afinidad alta con el receptor D2.

Si bien, por una parte, la disfunción sexual en el contexto de una esquizofrenia resistente podría tratarse de un efecto secundario menor, numerosos estudios recogen que esta complicación contribuye de una manera muy importante al abandono de la medicación.

4.4.2.8. Piel

Los antipsicóticos pueden afectar la piel como resultado de reacciones alérgicas, efectos de fotosensibilidad o cambios en la pigmentación (Zelickson 1966, Kimyai-Asadi y cols, 1999).

Las fenotiazinas llamadas de baja potencia (Clorpromazina y tioridazina) producen un aumento de la sensibilidad a la luz solar en un 3% de los pacientes. Las reacciones de fotosensibilidad parecen semejantes a quemaduras y aunque su mecanismo es desconocido, la fotosensibilidad puede implicar la formación de radicales libres que pueden dañar las células de la piel (Chignell y cols, 1985).

Los cambios en la pigmentación pueden aparecer como lunares que progresan hacia color azul o púrpura y frecuentemente se asocian con cambios pigmentarios en el ojo.

4.4.2.9. Ojos

Los cambios oculares asociados con la pigmentación de la piel fueron primeramente señalados con clorpromazina (Greiner & Berry, 1964). La pigmentación de la retina o depósitos en cristalino y córnea han sido también señalados con clorpromazina con una frecuencia del 20%. Su relación con el metabolismo de la melanina ha sido invocada.

Es importante señalar que datos de supervisión sobre 200 pacientes esquizofrénicos mostraron opacidad lenticular entre un 22 y un 26% de los mismos y dicho porcentaje es significativamente superior a la población general (Smith y cols, 1997; McCarty y cols, 1999). Varios factores han sido invocados en el incremento de riesgo para cataratas en pacientes con esquizofrenia tales como la exposición a rayos ultravioleta, diabetes y consumo de tabaco.

Particular reseña merece el tema del aumento de riesgo de cataratas invocado con quetiapina a raíz de estudios de experimentación animal con perros. Los datos clínicos que existen no muestran ninguna evidencia de aparición superior comparado con la población general (Nasrallah y cols, 1999).

4.4.2.10. Efectos gastrointestinales

Los efectos anticolinérgicos asociados con los neurolépticos de baja potencia han sido comunes y particularmente la boca seca. Ello conlleva la aparición de caries dental y candidiasis bucal. No parece existir tolerancia a ese efecto.

El efecto contrario –sialorrea- aparece en gran parte de los pacientes tratados con clozapina. Su mecanismo, como ya ha sido relatado en el capítulo dedicado a clozapina, permanece desconocido y además, es paradójico a la luz de los efectos anticolinérgicos de la propia clozapina. La afectación de la motilidad gástrica puede contribuir a este efecto secundario (Pearlman, 1994). Independientemente de ello este descenso de la motilidad gástrica contribuye a la presencia de reflujo gastroesofágico, anorexia, náusea, estreñimiento y distensión abdominal u obstrucción. Íleo paralítico ha sido también señalado con haloperidol y clozapina (Maltbie y cols, 1981; Erickson y cols, 1995; Tang&Ungvari, 1999).

No es desdeñable el riesgo de aspiración por descenso del reflejo de deglución que crean los antipsicóticos debido a sus efectos anticolinérgicos. La presencia de discinesias tardías constituye un riesgo añadido (Craig y cols, 1982).

4.4.2.11. Efectos hepáticos

Los antipsicóticos producen varios efectos hepáticos que van desde una benigna elevación de las enzimas hepáticas hasta la ictericia colostática y la toxicidad hepatocelular (Leipzig, 1992). De entre ellos, la clorpromazina ha sido el fármaco más estudiado y así se han relatado efectos hepatotóxicos con resultado de aparición de colestasis subclínica y destrucción celular (Sherlock, 1989, Kaplowitz y cols, 1986). Por otra parte, los pacientes tratados con clorpromazina, clozapina y olanzapina desarrollan un aumento de las enzimas hepáticas durante el primer mes de tratamiento y de carácter benigno y reversible sin interrupción del tratamiento. (Lieberman y cols, 1989, Tollefson y cols, 1997).

4.4.3. Efectos adversos neurológicos

4.4.3.1. Síndrome neuroléptico maligno

Se trata de un efecto secundario potencialmente mortal, asociado a cualquier tipo de medicación antipsicótica.

La clínica predominante es la aparición de una hipertermia extrema a la que acompañan una distonía y rigidez muscular acusadas, acinesia, diaforesis, mutismo, confusión, agitación, aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial que pueden tener como consecuencia final y fatal la parada cardio-respiratoria.

En los resultados de laboratorio aparecen habitualmente: recuentos linfocitarios elevados, también elevación de la creatinina fosfoquinasa CPK (que traduce necrosis muscular), elevación de las enzimas hepáticas, de la mioglobina plasmática, asociada a su eliminación por orina (hemoglobinuria), y en algunos casos, asociada a una insuficiencia renal.

Muchos de los casos de SNM aparecen durante las dos primeras semanas de tratamiento aunque su aparición puede ser en cualquier momento del mismo (Addonizio y cols, 1987, Aditanjee y cols, 1988).

El síndrome suele durar entre uno y tres días, pero, si no es tratado, los síntomas pueden persistir hasta dos semanas. Es frecuente que el diagnóstico no se haga de manera precoz, dado que los síntomas de rigidez motora o la agitación suelen interpretarse como un empeoramiento clínico de la psicosis, un cuadro catatónico o un síndrome confusional.

Este síndrome es más frecuente en los hombres que en las mujeres, y más en los jóvenes que en los ancianos, factor a tener muy en cuenta en el diagnóstico diferencial con el síndrome confusional. Otros factores de riesgo más allá del sexo masculino y la edad se sitúan también la presencia de síndrome orgánico cerebral, retraso mental, escalada rápida de dosis de neurolépticos, administración concomitante de litio o la administración intramuscular de antipsicóticos de alta potencia (Addonizio y cols, 1987, Keck y cols, 1987, 1989).

Su etiología es incierta si bien se considera que está asociada a una alteración de la regulación de la dopamina, como lo sugiere el hecho observado de que pacientes con enfermedad de parkinson desarrollan un síndrome similar al SNM cuando los agonistas dopaminérgicos son interrumpidos de forma abrupta (Friedman y cols, 1985).

Es preciso distinguir este síndrome de las hipertermias inducidas por neurolépticos *-heatstroke-* que pueden cursar con fiebre y elevación de la CPK. En este caso la presencia de agitación, flacidez muscular y piel seca contribuye a su diagnóstico diferencial (Lazarus, 1989).

La mortalidad del síndrome puede alcanzar el 15% de los casos, pudiendo ser mayor en el caso de formulaciones depot y con fármacos de elevada potencia. Sin embargo, los pacientes alcanzan su recuperación en dos semanas o en un plazo mayor si el neuroléptico implicado era en forma de depot. Se señala además que el tiempo transcurrido entre la resolución del SNM y la restauración de su tratamiento antipsicótico es determinante para el riesgo de recaída (Rosebush y cols, 1989). El riesgo de SNM con clozapina y los ASG es bajo.

4.4.3.2. Parkinsonismo inducido por neurolépticos.

Alrededor del 15% de los pacientes tratados con antipsicóticos presenta efectos adversos parkinsonianos, habitualmente entre el quinto día y el tercer mes de tratamiento. Los ancianos y las mujeres corren un riesgo más elevado de sufrir estos síntomas, aunque el parkinsonismo puede afectar a personas de todas las edades.

El parkinsonismo inducido por neurolépticos se debe al bloqueo de los receptores dopaminérgicos de tipo 2 (D2) en el núcleo caudado y las terminaciones de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriatal.

La posibilidad de que aparezcan EPS es una función de tres factores: en primer lugar, la vulnerabilidad del paciente y así es más frecuente en primeros episodios (Weiden, 2007), en ancianos (Marsden CD, 1980), cronicidad o pacientes no respondedores (Meltzer HY, 1991) y por fin, mujeres, particularmente

aquellas mayores de 40 años (Woener MG, 1991). En segundo lugar, se sitúa el propio perfil del antipsicótico. Por último, la dosis del antipsicótico ejerce como tercer factor influyente y aquí se incluye la escalada rápida de dosis y la propia duración del tratamiento.

El uso de APS atípicos, como primera línea de tratamiento, está basado en la reducción del riesgo de efectos extrapiramidales (EPS) comparado con los APS típicos. Sin embargo, también pueden darse EPS con estos fármacos, particularmente a dosis altas (Pierre JM, 2005; Weiden PJ, 2007; Ferre F, 2000).

En un reciente metanálisis se comprobó que amisuprida, risperidona y zotepina fueron los tres antipsicóticos atípicos para los que se encontró riesgo de EPS a dosis terapéuticas (Leucht S, 2009). En el estudio CATIE no se observaron diferencias significativas entre grupos en incidencia de EPS, acatisia o trastornos del movimiento. Sí hubo diferencias en las tasas de discontinuación por EPS, observándose las más elevadas con perfenazina (Lieberman JA, 2005).

En el estudio EUFEST una mayor proporción de pacientes tratados con haloperidol o ziprasidona presentaron acatisia. Signos variados de parkinsonismo fueron también más frecuentes con haloperidol que con antipsicóticos de segunda generación. Por último, los pacientes con haloperidol y amisuprida fueron a los que se prescribieron más anticolinérgicos (Kahn RS y cols, 2008).

En el estudio SOHO se da cuenta del porcentaje de tiempo en que los diferentes grupos de tratamiento presentan efectos extrapiramidales durante el seguimiento: risperidona 17,1 %, olanzapina 3,6%, otros antipsicóticos 9,9%, antipsicóticos de primera generación o clásicos 13,7%, (Haro JM y cols, 2009). Podemos decir que estos síntomas pueden ser causados por cualquier antipsicótico, en especial por aquellos de más potencia y escasa actividad anticolinérgica. En cambio, el riesgo es menor con la clorpromazina y la tioridazina. Los antipsicóticos atípicos causan parkinsonismo con menor frecuencia.

Se admite que los síntomas extrapiramidales o pseudoparkinsonianos son una causa frecuente de morbilidad, rechazo del tratamiento, falta de adherencia y pobre respuesta al tratamiento. Además, la aparición de EPS es tratada frecuentemente con anticolinérgicos, cuyo uso se ha sido identificado como factor de riesgo potencial de psicosis y se ha relacionado con el deterioro cognitivo de los pacientes.

4.4.3.3. Distonía aguda

Se define como contracturas musculares breves o prolongadas que dan lugar a unos movimientos o posturas anormales: crisis oculógiras, protrusión de la lengua, trismo, torticolis, posturas distónicas del tronco, blefaroespasmo y espasmos glosofaríngeos, siendo estos los más peligrosos desde el punto de vista vital del paciente, dado que puede llevar asociado un espasmo de glotis que de lugar a compromiso respiratorio y muerte por asfixia.

Las distonías agudas se caracterizan por aparecer al inicio del tratamiento con neurolépticos, siendo más frecuentes en hombres jóvenes con altas dosis de fármacos de elevada potencia. También son frecuentes en niños que toman antipsicóticos con otras indicaciones, como el mareo y los cuadros vertiginosos.

Cualquier antipsicótico puede producirlas. Su fisiopatología es debida a la hiperactividad dopaminérgica en los ganglios basales, que tiene lugar cuando las concentraciones de antipsicótico en el sistema nervioso central empiezan a disminuir en los intervalos entre tomas.

La profilaxis con anticolinérgicos, en general, no está recomendada. Los síntomas desaparecen en la mayoría de los casos mediante la administración intramuscular o intravenosa de anticolinérgicos, aunque se debe ser prudente con el ritmo de su administración, dado que pueden dar origen a crisis comiciales. El diazepam, el amobarbital y el benzoato sódico de cafeína también han resultado útiles en su tratamiento.

Debido a que la distonía aparece muchas veces como un hecho aislado y que fluctúa en los primeros días, a veces este síntoma es malinterpretado y se asocia a histeria o a crisis comiciales (Casey, 1991).

4.4.3.4. Acatisia aguda

La acatisia consiste en la sensación subjetiva de inquietud o la presencia de signos objetivos de agitación, o ambos. Es un efecto secundario común a otros psicofármacos, como los antidepresivos y los simpaticomiméticos.

Los pacientes la describen como ansiedad, pérdida de la calma interna, incapacidad para relajarse y los signos objetivos de inquietud como marcha incesante, balanceo, balanceo de pies, cruce de piernas cuando se encuentran sentados, haciendo y deshaciendo esta postura constantemente. Para el diagnóstico se precisa la presencia de una sensación displacentera interna. Cuando sólo se trata de signos objetivos sin signos internos de inquietud hay autores que señalan se debe definir como pseudoacatisia (Barnes & Braude, 1985).

Es más frecuente en mujeres de mediana edad, y la evolución del trastorno es similar a la del parkinsonismo inducido por neurolépticos.

Para su tratamiento se recomienda reducir la dosis de fármaco, e incluso el plantearse la alternativa de cambio, ya que este tipo de síntomas favorece en gran medida el incumplimiento terapéutico.

Se han ensayado fármacos como los beta-bloqueantes adrenérgicos, las benzodiazepinas y la ciproheptadina. Con todo, en algunos casos, no se encuentra tratamiento eficaz.

4.4.3.5. Discinesia tardía

La discinesia tardía es un efecto diferido de los antipsicóticos que suele aparecer en pacientes predispuestos durante o poco después (4-8 semanas) de terminar un tratamiento neuroléptico de larga duración. El hecho de su irreversibilidad ha decretado que se sea más cuidadoso a la hora de establecer las indicaciones más apropiadas para los antipsicóticos.

Aunque el término no aparece hasta 1964 (Faurbye y cols, 1964) lo cierto es que estaba ya descrito en sendas publicaciones de los años 50 tanto en Alemania como en Francia y Dinamarca (Schonecker, 1957; Sigwald y cols, 1959; Uhrbrand & Faurbye, 1960).

Consiste en la aparición de movimientos coreoatetósicos irregulares, involuntarios y anormales, de los músculos de la cabeza, las extremidades y el tronco. Su intensidad puede ser muy variable, desde prácticamente imperceptibles a severamente limitantes.

Los movimientos peri-orales son los más frecuentes: movimientos de la lengua, masticación, fruncimiento de labios y muecas. En los casos más graves los pacientes pueden sufrir alteraciones de la respiración y la deglución, dando lugar a aerofagia, eructos y gruñidos. Hay casos descritos de discinesia respiratoria. La discinesia se exacerba con el estrés y desaparece durante el sueño (Marsalek, 2000).

La incidencia oscila en función de la duración del tratamiento. Es más frecuente en mujeres que en hombres, en los niños y en los mayores de 50 años, así como en los que sufren trastornos del ánimo o lesiones cerebrales.

La evolución es difícilmente predecible, pero en general entre el 5 y el 50% de los casos remite, siendo más alto este porcentaje en los casos más leves.

La discinesia tardía puede prevenirse mediante antipsicóticos, pero sólo en los casos en los que estén claramente indicados, utilizando las dosis más bajas.

La probabilidad de aparición de discinesia tardía es menor con los antipsicóticos atípicos que con los convencionales. El único antipsicótico con el que el riesgo de discinesia tardía es mínimo es la clozapina, que además puede ayudar a aliviar los síntomas cuando ya han aparecido.

Ante la aparición de una discinesia debe considerarse la posibilidad de disminuir el antipsicótico a dosis mínimas, e incluso suspender por completo el tratamiento. Otras alternativas son el cambio de antipsi-

cótico por clozapina. En casos en los que el paciente no pueda tomar ningún antipsicótico, el litio, la carbamazepina o las benzodiazepinas pueden resultar útiles en la disminución de los síntomas y en el tratamiento de la psicosis.

4.4.3.6. Distonia tardía

Este es un síndrome con posturas y posiciones anormales y que consiste en la presencia de tortícolis, blefaroespasmo y torsión de tronco y labios. Algunos autores lo incluyen como una variante de la Discinesia Tardía (Hirsch & Weinberger, 2004). Estos síntomas pueden persistir durante meses o años tras la interrupción del tratamiento neuroléptico (Burke y cols, 1982; Gardos y cols, 1987). La diferencia de las distonías agudas debidas a neurolépticos y las idiopáticas es que en las primeras el curso tras interrupción del tratamiento neuroléptico es estable o empeora. En cambio, en el caso de las distonías idiopáticas su curso progresa lenta y suavemente con aparición de nuevos síntomas a través de los meses y años de duración de la enfermedad. La respuesta a tratamiento es pobre habiéndose descrito abordajes con agonistas y antagonistas dopaminérgicos y antagonistas colinérgicos (Hirsch & Weinberger, 2004).

4.4.3.7. Crisis comiciales

La disminución del umbral convulsivo también es otro efecto secundario ligado a muchos antipsicóticos y, entre ellos, y de una manera especial, a la clozapina. Como ya ha sido referido en el capítulo dedicado a clozapina en otro apartado de esta guía, el riesgo de crisis comiciales con clozapina es alto, estimándose su aparición en un 10% de los pacientes que recibían clozapina durante 3.8 años (Devinsky, 1991). La existencia de factores de riesgo previos no contraindica el uso de clozapina, y de igual modo, una crisis comicial aislada no es razón para la interrupción de tratamiento siendo sólo necesario una revisión de la dosis (Welch, 1994). En el caso de persistencia o en el caso de ser precisas altas dosis, se preconiza la utilización preventiva de anticomiciales siendo el valproato el tratamiento de elección (Baldearini & Frankenburg 1991).

El mecanismo por el cual los antipsicóticos afectan al umbral convulsivo permanece sin dilucidar. Los estudios en animales sugieren que dicho umbral se eleva con los agonistas dopaminérgicos (Mckenzie & Soroko, 1972; Meldrum y cols, 1975) y disminuye con los anticolinérgicos (Millichap y cols, 1968; Arnold y cols, 1974).

Respecto a los antipsicóticos de primera generación, se admite que clorpromazina y otras fenotiazinas descienden el umbral convulsivo estimándose para clorpromazina un riesgo de 1,2% para crisis comiciales a lo largo de 5 años (Logothetis, 1967). Este riesgo es dosis dependiente situándose en un 10% para pacientes que recibían dosis superiores a 1000 mg/día (Messing y cols, 1984).

En lo que respecta a los antipsicóticos de segunda generación, hay algunos estudios realizados con olanzapina en el que incrementa los ritmos lentos en el electroencefalograma pero sin que ello se asocie con actividad epileptiforme o crisis comiciales (Beasley y cols, 2000; Pillmann y cols, 2000).

En general, se recomienda que en pacientes con antecedentes epileptógenos, traumatismos craneoencefálicos o lesiones cerebrales se haga un control estricto de los niveles en plasma, dado que sí parecen ir asociadas a unos niveles altos de fármaco en plasma. Asimismo, es interesante evitar la asociación con otro tipo de fármacos de uso común, como son los antidepresivos con perfil activador o las quinolonas, que tienden a la disminución del umbral convulsivo.

4.4.3.8. Conclusiones

1. Los pacientes afectados de esquizofrenia, más concretamente aquellos que la padecen en su forma resistente, han de estar expuestos a la toma de medicación antipsicótica durante gran parte de su vida.
2. Estos fármacos, en forma de antipsicóticos típicos o atípicos, no se encuentran exentos de efectos secundarios, comunes en todos ellos.

3. Algunos de estos efectos son bien conocidos, o bien desde el momento de la síntesis de los fármacos, o bien desde su puesta en uso (parkinsonismo, discinesias, agranulocitosis...). Otros efectos, por su parte, han sido solamente atisbados y ponderados en función del estado físico global de los pacientes (síndrome metabólico, osteoporosis, disfunción sexual...).
4. La relevancia de estos efectos secundarios tiene una dimensión subjetiva y otra objetiva, aspectos ambos que no deben infravalorarse, ya que, efectos adversos relativamente poco importantes, en principio, para el médico, como pueden ser la acatisia o las alteraciones en la esfera sexual, son determinantes a la hora de provocar una escasa adherencia al tratamiento y, por lo tanto, un peor pronóstico y una peor evolución de la enfermedad en su vertiente psíquica (dimensión subjetiva). Por otro lado, unos niveles elevados de glucosa en sangre o alteraciones electrocardiográficas, que pasan desapercibidos para el paciente, son riesgos elevados de morbi-mortalidad ante los cuales la toma de medidas terapéuticas es obligada (dimensión objetiva).
5. Algunos efectos secundarios son idiosincráticos y otros dependen de la dosis; unos son reversibles y otros no lo son; algunos requieren de métodos diagnósticos complementarios y otros simplemente de una observación cuidadosa. Es por ello que el clínico ha de conocerlos y estar familiarizado con su diagnóstico y manejo, e incluso debe tratar de adelantarse a su aparición.

4.4.3.9. Recomendaciones

1. El paciente con esquizofrenia resistente, por el hecho de estar sometido a la toma de antipsicóticos durante largas etapas de su vida, más aún en el caso de que tome clozapina, ha de ser tratado conforme a unos patrones individualizados de control, profilaxis y fomento de la salud, más allá de los requeridos de manera rutinaria.
2. La educación en unos hábitos de salud adecuados, y su fomento, es de suma importancia en estos pacientes, hábitos como el mantenimiento de una dieta variada, la realización de ejercicio físico moderado, la exposición al sol de manera comedida, la promoción en la abstinencia del consumo de tóxicos y el aprendizaje de técnicas que les ayuden a enfrentarse a las dificultades de la vida cotidiana y de la enfermedad, técnicas encaminadas a generar unos niveles bajos de estrés. Todas ellas son medidas muy beneficiosas a la hora de procurar a los pacientes unos niveles de salud óptimos.
3. En los casos en que los pacientes hayan de ser tratados con otros fármacos destinados a la curación de otras patologías, los mismos han de ser analizados de una manera cuidadosa, a fin de no potenciar los efectos secundarios ya producidos por los fármacos de base.
4. La realización de unos planes individualizados, consensuados con el paciente, revisados por varios especialistas, y con miras puestas, no sólo en el corto, sino también en el medio y largo plazo, son obligados en el tipo de pacientes cuya vida diaria se encuentra marcada por la toma de fármacos con potenciales efectos adversos graves.

4.4.3.10. Bibliografía

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. <i>Biol Psychiatry</i>. 1987; 22: 1.004-1.020. 2. Adityanjee Singh S, Singh G, Ong S. Spectrum concept of neuroleptic malignant syndrome. <i>Br J Psychiatry</i>. 1998; 153: 107-111. | <ol style="list-style-type: none"> 3. Aherwadker SJ, Eferdigil MC, Coulshed N. Chlorpromazine therapy and associated acute disturbances of cardiac rhythm. <i>Br Heart J</i>. 1964; 36: 1.251-1.252. 4. Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapina: a study of the finnish epidemic. <i>Acta Psychiatric Scand</i>. 1977; 56: 241-248. |
|--|---|

5. Allison DB, Mentor JL, Heo M y cols. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1.686-1.696.
6. Arnold P, Racine RJ, Wise R. Effect of atropine, reserpine, t6-OHDA and handling on seizure development in the rat. *Exp Neurol*. 1974; 45: 355-363.
7. Arvanitis LA, Miller BG. Múltiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapina) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry*. 1997; 42: 233-246.
8. Baldessarini RJ, Frankenburg R. Clozapine: a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med*. 1991; 324: 746-754.
9. Ban TA, St Jean A. The effects of phenothiazines on the electrocardiogram. *Can Med Assoc J*. 1964; 91: 537-540.
10. Barnes T, Braude W. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Ach Gen Psychiatry*. 1985; 42: 874-878.
11. Beasley CMJ, Grundy SL, Gannon KS, Berg PH. Overview of the safety of olanzapine. In: *Olanzapine (Zyprexa): a Novel Antipsychotic* (eds P.V. Tran, F.P. Bysmaster, N. Tye y cols. Lippincott, Williams & Wilkins Healthcare, Philadelphia. 2000; p.199-280.
12. Burke RE, Fahn S, Jankovic J. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurol*. 1982; 32: 1.335-1.346.
13. Casey D. Neuroleptic-induced acute dystonia. In: *Drug-Induced Movement Disorders* (ed. A. Lang & W. Weiner). Future Press, New York; 1991. p.21-40.
14. Chignell CF, Motten AG & Buettner GR. Photoinduced free radicals from chlorpromazine and related phenothiazines: relationship to phenothiazine-induced photosensitization. *Environmental health Perspective*. 1985; 64: 103-110.
15. Compton MT, Miller AH. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 362-366.
16. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: A systematic review of 1 -year studies. *International Pharmaceutical Abstracts*. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(3): 414-425.
17. Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB, Lindquist M & Edwards IR. Antipsychotic drugs and hearth muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *Br Med J*. 2001; 322: 1.207-1.209.
18. Craig TJ, Richardson MA, Bark NJ, Klebanov R. Impairment of swallowing, tardive dyskinesia, and anticholinergic use. *Psychopharmacol (Berl)*. 1982; 18: 84-86.
19. Darpo B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. 2001.
20. *European Heart Journal, Supplement*. 3(K) K70-K80.
21. De Luca V, Mueller DJ, de Bartolomeis A y cols. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis. *Inter J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10: 697-704.
22. Dixon L, Weiden P, Delahanty J y cols. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull*. 2000; 26: 903-912.
23. Doraiswamy PM, Schott G, Star K y cols. Atypical antipsychotics and pituitary neoplasms in the WHO database. *Psychomarmacol Bull*. 2007; 40: 74-76.
24. Ereshefsky MD, Watanabe MD, Tran-Jhonsen TK. Clozapine: an atypical antipsychotic agent. *Clin Pharm*. 1989; 8: 691-709.
25. Erickson B, Morris DM, Reeve A. Clozapine-associated postoperative ileus: case report and review of the literature. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 508-509.

26. Faurbye A, Rasch P, Bender Peterson P, Brandenburg G, Pakkenberg H. Neurological symptoms in the pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatr Scand.* 1964; 40: 10-26.
27. Ferre F. Guía para el diagnóstico y manejo de la toxicidad neurológica causada por neurolépticos. Madrid: Grupo GEOPTE. 2000.
28. Friedman JH, Feinberg SS, Feldman RG. A neuroleptic malignant-like syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA.* 1985; 254: 2.792-2.795.
29. Gardos G, Cole J, Salomón M, Schniebolk S. Clinical forms of severe tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry.* 1987; 144: 895-902.
30. Giles TO, Modlin RK. Death associated with ventricular arrhythmias and thioridazine hydrochloride. *JAMA.* 1968; 205: 108-110.
31. Gilles M, Wilke A, Kopf D y cols. Antagonism of the serotonin (5-HT)-2 receptor and insulin sensitivity: implications for atypical antipsychotics. *Psychosom Med.* 2005; 67: 748-751.
32. Goldstein LE, Sporn J, Brown S y cols. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics.* 1999; 40: 438-443.
33. Greiner AC, Berry K. Skin pigmentation and corneal and lens opacities with prolonged chlorpromazine therapy. *Can Med Assoc J.* 1964; 90: 663-664.
34. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs.* 2002; 62:1649-1671.
35. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs.* 2004; 64: 2291-2314.
36. Haro JM, Novick D, Suarez D, Roca M. Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. 2009.
37. *J Psychiatric Res.* 43(3): 265-273.
38. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Middle M et al. A Randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. 2004.
39. International Pharmaceutical Abstracts. *J Clin Psychopharmacol.* 24(1): 62-69.
40. Henderson D, Cagliero E, Gray C y cols. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five year naturalistic study. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 975-981.
41. Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs.* 2000; 16: 77-89.
42. Henderson DC. Weight gain with atypical antipsychotics: evidence and insights. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 Suppl. 12: 18: 18-26.
43. Hirsch S, Weinberger D. *Schizophrenia 2th edition.* (Ed Blackwell Science). 2003.
44. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years experience with the Clozaril National registry. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl. 3: 3-7.
45. Jones A, Rak I, Raniwalla J y cols. Weight changes in patients treated with Seroquel (quetiapina). Paper presented at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Acapulco, Mexico. 1999.
46. Jung DU, Conley RR, Kelly DL y cols. Prevalence of bone mineral density loss in Korean patients with chronic schizophrenia: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67: 1.391-1.396.
47. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, EUFEST Study Grp. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008; 371(9618): 1.085-1.097.

48. Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, Stolz A. Drug-induced hepatotoxicity. *Annals of Internal medicine*. 1986; 104: 826-839.
49. Keck PEJ, Pope HGJ, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 1987; 144: 1.344-1.346.
50. Keck PJ, Pope H, Cohen B, McElroy S, Nierenberg A. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46: 914-918.
51. Knegtering H, Van den Bosch R, Castelein S y cols. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology*. 2008; 33: 711-717.
52. Kimyai-Asadi A, Harris JC, Nousari HC. Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 714-725.
53. Koller E, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: 841-852.
54. Koller E, Schneider B, Bennett K, y cols. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med*. 2001; 111: 716-723.
55. Kongsamut S, Kang J, Chen XL, Roehr J, Rampe D. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol*. 2002; 450(1): 37-41.
56. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA y cols. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 169-175.
57. Krupp P & diabetes, Barnes P. Leponex-associated granulocytopenia: a review of the situation. *Psychopharmacology*. 1989; 99 (Suppl.): 118-121.
58. Lazarus A. Differentiating neuroleptic-related heatstroke from neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics*. 1989; 30: 454-456.
59. Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D y cols. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry*. 1992; 149: 68-72.
60. Leipzig RM. Gastrointestinal and hepatic effects of psychotropic drugs. In: *Adverse Effects of Psychotropic Drugs* (eds J.M. Kane & J.A. Lieberman), Guilford New York; 1992. p.408-430.
61. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Davis JM et al. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. 2009.
62. International Pharmaceutical Abstracts. *Am J Psychiatry*. 166(2): 152-16.
63. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li Ch, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*. 2009 Jan 3; 373.
64. Levinson DF, Simpson GM. Serious non-extrapyramidal adverse effects of neuroleptics-sudden death, agranulocytosis and hepatotoxicity. In: *Psychopharmacology: the Third generation of progress* (eds H. Meltzer). Raven, New York; 1987. p.1.431-1.436.
65. Liberatore MA, Robinson DS. Torsade de pointes: A mechanism for sudden death associated with neuroleptic drug therapy? *J Clin Psychopharmacol*. 1984; 4(3): 143-146.
66. Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50: 329-338.
67. Lieberman JA, Yunis J, Egea E y cols. HLA-B38, DR4, DQW3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1990; 47: 945-948.
68. Lieberman JA, Stroup S, McEvoy J et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med*. 2005; 353: 1.209-1.223.

69. Litvak R & Kaelblin G. Agranulocytosis, leukopenia and psychotropic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1971; 24: 265-267.
70. Logothetis J. Spontaneous epileptic seizures and electroencephalographic changes in the course of phenothiazine therapy. *Neurology*. 1967; 17: 869-877.
71. Marder SR, McQuade RD, Stock E y cols. Aripiprazol in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 2003; 61: 1.233-136.
72. Marsden CD, Jenner P. *Psychological Medicine*. 1980; 10(1): 55-72.
73. Meyer JM, Nasrallah HA. *Medical illness and schizophrenia* (2nd ed.). xvi, 455 pp. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc. US; 2009. p.169-202.
74. McCarthy CA, Wood CA, Fu CL. Schizophrenia, psychotropic medication, and cataract. *Ophthalmology*. 1999; 106: 683-687.
75. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC y cols. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005; 80: 19-32.
76. McKenzie GM, Soroko FE. The effects of apomorphine, (+)-amphetamine and L-dopa on maximal electroshock convulsions: a comparative study in the rat and mouse. *J Pharm Pharmacol*. 1972; 24: 696-701. *Schizophr Res*. 1972; 92: 207-210.
77. McMaster FP, El-Sheikh R, Upadhyaya AR y cols. Effect of antipsychotics on pituitary gland volume in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a pilot study. 2007.
78. Maltbie AA, Varia IG, Thomas NV. Ileus complicating haloperidol therapy. *Psychosomatics*. 1981; 22: 158-159.
79. Mandel A, Gross M. Leukopenia and psychotropic drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 1968; 24: 265-267.
80. Marsalek M. Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33: 14-33
81. Meaney AM, Smith S, Howes OD y cols. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2004; 184: 503-508.
82. Meldrum B, Anlezark G, Trimble M. Drugs modifying dopaminergic activity and behaviour, the EEG and epilepsy in *Papio papio*. *Eur J Pharmacol*. 1975; 32: 202-213.
83. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull*. 1991; 17(2): 263-87.
84. Messing RO, Closson RG, Simon RP. Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology*. 1984; 17: 869-877.
85. Millichap JG, Pitchford GL, Millichap MG. Anticonvulsant activity of antiparkinsonism agents. *Proceedings of the Society of Experimental Biol Med*. 1968; 127: 1.187-1.190.
86. Müller DJ, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2006; 7: 863-887.
87. Nasrallah HA, Dev V, Rak I, Raniwalla J. Safety update with quetiapina and lenticular examinations: experience with 300.000 patients. Paper presented to the American College of Neuropsychopharmacology, Acapulco, Mexico. 1999.
88. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 2005; 19 (suppl 1): 1-93.
89. Nielsen J, Toft E. The spectrum of cardiovascular disease in patients with schizophrenia. In: Meyer, Jonathan M [Ed]; Nasrallah,

- Henry A [Ed]. Medical illness and schizophrenia (2nd ed.). xvi, 455 pp. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc. US; 2009. p.169-202.
90. Nordstrom A, Farde L. Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1998; 18: 305-310.
 91. Opler LA, Feinberg SS. The role of pimozide in clinical psychiatry: a review. *J Clin Psychiatry.* 1991; 52: 221-233.
 92. Osby U, Correia N, Brandt L y cols. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res.* 2000; 45: 21-28.
 93. Pearlman C. Clozapine, nocturnal sialorrhea and choking (letter). *J Clin Psychopharmacol.* 1994; 14: 283.
 94. Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management. *Drug Safety.* 2005; 28(3):191-208.
 95. Pillman F, Schlote K, Broich K, Marnaros A. Electroencephalogram alterations during treatment with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl).* 2000; 150: 216-219.
 96. Pisciotto AV. Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives. *JAMA.* 1969; 208: 1.862-1.868.
 97. Pisciotto AV. Hematologic reactions associated with psychotropic drugs. In: *Adverse Effects of Psychotropic Drugs* (eds J.M. Kane & J.A. Lieberman). Guilford, New York; 1992. p.376-394.
 98. Popli AP, Konicki PE, Jurjus GJ, Fuller A, Jaskiw GE. Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry.* 1997; 58: 108-111.
 99. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009; 360(3): 225-235.
 100. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet.* 2002; 359: 2.086-2.087.
 101. Roden DM. Drug therapy: Drug-induced prolongation of the QT interval. 2004.
 102. International Pharmaceutical Abstracts *N Engl J Med.* 350(10): p.1.013-1.022.
 103. Rosenbush P, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 1989; 146: 717-725.
 104. Schonecker M. Ein eigentümliches Syndrom im oralen bereich bei Megaphe-napplikation. *Nervenaerzt.* 1957; 28: 35-36.
 105. Sherlock S. Drugs and the liver. In: *Diseases of Liver and Biliary System*, 8th edn (eds S. Sherlock), Blackwell Science, Oxford; 1989. p.372-409.
 106. Sigwald J, Bouttier D, Raymondeaud C. Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-lingua-masticatrice à l'évolution prolongée secondaire à un traitement à un traitement par les neuroleptics. *Rev Neurol.* 1959; 100: 751-755.
 107. Smith D, Pantelis C, McGrath J, Tangas C, Copolov D. Ocular abnormalities in chronic schizophrenia: clinical implications. *Austr N Z J Psychiatry.* 1997; 31: 252-256.
 108. Tang W, Ungvari GS. Clozapine-induced intestinal obstruction (letter). *Austr N Z J Med.* 1999; 29: 560.
 109. Tollefson G, Beasley C Jr, Tran P y cols. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 457-465.
 110. Uhrbrand L, Faurbye A. Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine, and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacologia.* 1960; 1: 408-418.
 111. Weiden PJ. EPS Profiles: The Atypical Antipsychotics Are Not All the Same. *J Psychiatric Practice.* 2007; 13(1): 13-24.

112. Wirshing D, Spellberg B, Erhart S, Marder S, Wirshing W. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 778-783.
113. Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, Alvir J, Bergmann KJ, Borenstein M, Schooler NR, Mukherjee S, Rotrosen J, Rubinstein M, Basavaraju N. The prevalence of tardive dyskinesia. 1991.
114. *J Clin Psychopharmacol*. 11(1): p.34-42.
115. Yamazawa K, Matsui H, Seki K y cols. A case-control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in premenopausal women. *Oncology*. 2003; 64: 116-123.
116. Zelickson AS. Skin changes and chlorpromazine: some hazards of long-term drug therapy. *JAMA*. 1996; 198: 341-344.

4.5. ESTRATEGIAS DE COMBINACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS

En la práctica clínica la prescripción combinada de antipsicóticos es bastante común y ello a pesar de la hegemonía de la medicina basada en la evidencia y de lo que se ha considerado como sinónimo de buena práctica clínica referida a la monoterapia. La politerapia se entiende como el uso de dos o más medicamentos del mismo tipo para el tratamiento de un mismo cuadro clínico o una misma enfermedad, si bien se ha diferenciado entre estrategia de potenciación y estrategia de combinación (Alvarez y cols, 2007 et cols). La primera incluye fármacos sin actividad psicótica pero que han demostrado aumentar la capacidad antipsicótica. Su revisión ha sido realizada en otro capítulo. Y en segundo lugar, la combinación de antipsicóticos que es idéntica al concepto de politerapia y que desarrollaremos en este capítulo.

Esta estrategia terapéutica ha sido sujeto de controversia hasta el punto de que para algunos autores es un ejemplo de uso irracional de los psicofármacos (Stahl SM; 1999). Los argumentos en contra de la politerapia eran el riesgo de aumento de los efectos secundarios y particularmente los metabólicos (Correll CU y cols, 2007, Ganesan S y cols, 2008), una pérdida potencial de la atipicidad y el incremento de los costes (Zhu B y cols, 2008; Correll CU, 2008).

En cualquier caso, las asociaciones de antipsicóticos se basan en una serie de argumentos teóricos que sustentan los siguientes objetivos a la hora de plantearlas: búsqueda un mayor bloqueo de los receptores D2, actuación sobre un mayor número de receptores o finalmente intento de minimizar los efectos secundarios debido a dosis altas de un fármaco (Freudenreich y Goff, 2002).

Una de las razones para la prescripción de varios fármacos a la vez y que no obedece a ninguno de los objetivos relatados anteriormente se relaciona con los episodios de superposición de fármacos en el período de cambio de un antipsicótico a otro. Además de este llamado "*síndrome del atrapado*" otros argumentos se han invocado para la prescripción conjunta y contribuyen a su catalogación de mala práctica clínica. La primera sería la falta de rigor en la identificación psicopatológica de las quejas del paciente que hace añadir nuevos compuestos en vez de ajustar el tratamiento en dosis o el horario de dispensación. Un segundo argumento es el derivado de la exigencia de respuesta rápida en el contexto asistencial –unidades de agudos, corta estancia, etc- que exige cambios de tratamiento rápidos o combinación de los mismos y que va en contra de criterios de respuesta tan idiosincráticos y a veces tan prolongados en el tiempo como es el caso de los antipsicóticos. Finalmente, otros argumentos que se han invocado para esta práctica son la propia opinión de pseudoexpertos –medicina basada en la eminencia- o un conocimiento inadecuado de la farmacología receptorial antipsicótica (Kingsbury y cols, 2001; Villagrán JM & Luque R, 2007).

Aunque se han realizado un buen número de combinaciones no todas ellas han sido racionales o con un mínimo sustento teórico basado en los objetivos referidos. Dado que el *gold estándar* en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria es clozapina la mayor parte de las estrategias de potenciación del tratamiento tienen a la clozapina como antipsicótico a potenciar (Zink M. & Dressing H. 2005, Chan & Sweeting M. 2007). Nos limitaremos pues a éstas ya que las terapias de combinación sin clozapina no están recogidas en ninguna guía clínica, los datos provienen de estudios observacionales y las combinaciones de antipsicóticos de primera y segunda generación no están tampoco sustentadas por ensayos clínicos (Zink M, English S y Meyer-Lindenberg 2010).

4.5.1. Risperidona y clozapina

De su uso conjunto existen más publicaciones que de ninguna otra asociación de antipsicóticos. Es la única asociación de la que existen 4 ensayos clínicos controlados con resultados dispares. Dos de ellos señalan superioridad de la combinación frente a clozapina y placebo (Josiassen RC y cols, 2005; Freudreich O y cols, 2007). En otros dos estudios no se observó superioridad, si bien se aduce que en uno de los estudios las dosis de risperidona eran bajas (2,8 mg/día) en pacientes con síntomas importantes (Honer WG y cols, 2006) y en el caso del segundo de estos estudios negativos, el período de observación fue de 6 semanas exclusivamente (Yagcioglu A. y cols, 2005). Este mismo grupo en otro estudio con la misma estrategia de combinación mostró resultados negativos en cognición (Akdede B y cols, 2006, 116-1).

Estudio	n	Escalas	Resultados	Efectos adversos
Josiassen y cols, 2005	20	BPRS, CGIS, SANS	Mejoría clínica significativa	Neutrofilia
Freudenreich O y cols, 2007			Mejoría clínica	
Yagioglu y cols, 2005	16	PANSS, CGIS, CDS, GAF, QLS	No mejoría respecto a clozapina + placebo	Sedación
Honer y cols, 2006	34	PANSS, CGIS, SOFAS	No mejoría respecto a clozapina + placebo	Ninguno

4.5.2. Ziprasidona y clozapina

Su uso deriva de los datos aportados por estudios de casos y estudios abiertos. Un innovador ensayo comparativo de ziprasidona y risperidona en combinación con clozapina reveló una eficacia similar en ambos, si bien el perfil de efectos secundarios difería favoreciendo al primero de los comparadores (Zink M y cols, 2009). En este sentido, la adición de risperidona era efectiva sobre los parámetros metabólicos de clozapina solamente si la combinación permitía un descenso en la dosis de esta última (Kaye NS, 2003; Henderson DC y cols, 2009,).

4.5.3. Amisulpride y Clozapina

Añadir antipsicóticos de acción predominante sobre receptores dopaminérgicos es un planteamiento racional como ya se ha señalado. Así, en 1997 sulpiride fue ensayado en un pequeño ensayo clínico que ha sido ampliamente referido en la literatura (Shiloh R y cols, 1997). Su análogo amisulpride no ha sido investigado con similares modelos de ensayo clínico, si bien los datos de casos, estudios abiertos, un pequeño ensayo clínico randomizado (Assion HJ y cols, 2008) y un ensayo frente a quetiapina en combinación a clozapina (Genc Y y cols, 2007), han sugerido su eficacia y la posibilidad de constituir una asociación

exitosa. Su base conceptual se asociaría a la optimización de la ocupación de D2 y ampliación del perfil de la clozapina al añadir el antagonismo de D3. Su utilización parece además bastante extendida en la práctica clínica (Molina JD y cols, 2009).

4.5.4. Aripiprazol y clozapina

Las primeras publicaciones las constituyeron estudios abiertos y series de casos como ha sido el caso de otras combinaciones ya referidas (English S, 2008). El primer ensayo clínico randomizado mostró mejoría en el tratamiento de los síntomas negativos refractarios más allá de mejorías en el peso, colesterol total y triglicéridos (Chang JS y cols, 2008). Otros datos de esta misma combinación señalan que podrían aliviar los síntomas obsesivos y compulsivos que han sido asociados como efecto secundario del tratamiento con clozapina en pacientes con esquizofrenia (Lykouras L y cols, 2003).

Algunos metanálisis de combinaciones de antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria han sido desarrollados. Los resultados de todos ellos fueron bastante divergentes y sugieren diversos sesgos de publicación. (Ver Tabla 4-1. Anexo 1)

El primero de ellos (Paton y cols, 2007) incluye 4 ensayos clínicos (166 pacientes). Se describen para cada estudio sus criterios de inclusión que son comunes en cuanto a su diagnóstico DSM-IV –esquizofrenia– pero presentan una gran heterogeneidad, entre ellos en cuanto a los antecedentes de fracaso terapéutico, régimen de hospitalización y síntomas basales. En este estudio están representados 3 ensayos de potenciación con risperidona y uno con sulpiride. Se registraron abandonos y efectos secundarios. Cuando se estudia la respuesta definida como una reducción del 20% en BPRS/PANSS, los estudios cuya duración rebasaba las 10 semanas producen una estimación que favorece la potenciación de clozapina (RR 4,41, CI 95% 1,28-14,07). Sin embargo, aquellos cuya duración era inferior a este lapso de tiempo no favorecían la potenciación (RR 0,59, CI 95% 0,27-1,30). Hay que señalar que una reducción del 20% apenas tiene significado clínico, existiendo un acuerdo para aceptar como 30% el mínimo exigido. Este 30%, además, equivaldría al baremo “mínimamente mejorado” del ICG (Leucht S, 2005). A pesar de haber sido señalado un aumento de los niveles de clozapina producto de la interacción farmacocinética con risperidona, dicho aumento no se constata en el presente meta-análisis.

En el segundo de los meta-análisis (Taylor DM & Smith L, 2009) incluye 10 estudios (n=522). Se encuentra una discreta ventaja en la potenciación atendiendo a la mejoría clínica según puntuación BPRS/PANSS con tamaño efecto $-0,180$, CI 95% $-0,356$ a $-0,004$. Sin embargo, la potenciación no muestra ventajas en las tasas de abandono (RR 1,261, CI 95% 0,679-2,345) o en la escala ICG (tamaño efecto $-0,661$, 95% CI $-1,475$ a $0,151$). Como en el meta-análisis anterior los estudios de duración superior a 10 semanas muestran una significativa –aunque marginal– superioridad para la co-terapia con clozapina o la potenciación de la misma (tamaño de efecto $-0,243$ IC $-0,480$ a $-0,005$).

Los dos restantes meta-análisis que han sido recientemente publicados tienen como valor añadido a los precedentes el hecho de incluir estudios en lengua no inglesa y, principalmente, chinos y éstos eran randomizados y la gran mayoría doble-ciegos (Correll y cols, 2009; Barbui y cols, 2009).

El primero de ellos (Correll y cols, 2009) constituye el más extenso hasta esa fecha ya que analiza 19 estudios que incluían un total de 1.216 participantes. En el mismo se encuentra que la coterapia fue significativamente superior en el parámetro ineficacia definido por cada estudio o el cómputo de discontinuaciones por cualquier causa (RR 0,76, CI 95% 0,63-0,90). Sin embargo, los resultados fueron altamente heterogéneos ($I^2=78,9\%$). Cuando se consideró el ICG la superioridad fue también consistente con un punto de significación en “moderadamente mejor” (RR 0,65, CI 95% 0,47-0,88) y en “levemente mejor” (RR 0,80, CI 95% 0,67-0,95). En cuanto a efectos secundarios, se volvió a encontrar un aumento de prolactina en los estudios de coterapia en los que participaban risperidona o sulpiride. No se encontraron diferencias entre los diversos grupos en cuanto a efectos secundarios. El análisis de resultados deja entrever un sesgo de publicación debido a la probable no publicación de resultados negativos (*Funnel plot*). Los factores asociados a supe-

rioridad eran carácter doble ciego del estudio, origen chino, duración superior a 10 semanas, inicio de la combinación al comienzo del tratamiento, uso reducido de posologías en la rama coterapia respecto a monoterapia, inclusión de clozapina en la rama coterapia, y uso de ASG+APG en coterapia tanto si el comparador era APG como ASG. Por el contrario, atemperaban la superioridad los factores siguientes: estudios no chinos, menores de 10 semanas, inicio terapia de combinación tras la no respuesta a monoterapia, no uso de clozapina en la rama coterapia y finalmente, el uso de 2 APG con comparador APG, o 2 ASG con comparador ASG. Aspecto no desdeñable es que estudiándolo a la inversa el tratamiento en monoterapia no mostró superioridad en ningún parámetro y, en cambio, en aquellos en que la coterapia no pudo mostrar significación, sin embargo, mostró tendencia a superioridad.

En el último de los meta-análisis que describiremos (Barbui C y cols, 2009), los autores concluyen que la evidencia de superioridad de la combinación de un segundo antipsicótico en adición a la clozapina en pacientes parcialmente respondedores es débil. Esta evidencia indica un modesto o incluso un beneficio ausente. Las características de este meta-análisis es que alcanza el número de estudios mayor realizado hasta ahora en lo que concierne a la comparación de clozapina más otro antipsicótico versus clozapina ya que no incluye otro tipo de combinaciones o comparadores. Se incluyen aquellos estudios cuya característica era la randomización (14 estudios) no focalizando sobre el aspecto de doble ciego (6 estudios doble ciego y 1 de los 21 totales descartado) y establecen incluso la hipótesis de si la ausencia de dicho énfasis se asociaba a una sobreestimación de efecto de superioridad del tratamiento combinado. De los 21 ensayos analizados 3 lo eran con una fenotiazina, 8 con benzamida (sulpiride y amisulpiride) y los 10 restantes con risperidona. En cuanto al ámbito geográfico de realización, 15 eran chinos y los 6 restantes occidentales. Pues bien, la hipótesis de una sobreestimación del efecto superior de la combinación cuando se trata de estudios abiertos aunque sean randomizados se confirma en este meta-análisis. Los 6 estudios doble ciego no muestran ninguna superioridad en ninguno de los parámetros de eficacia clínica mientras que sí lo hacen los randomizados abiertos. Estos autores, si bien hacen hincapié en la necesidad de realizar las revisiones en los estudios de habla no inglesa y preferentemente chinos, muestran cómo éstos tienen diferencias metodológicas importantes cuales son el hecho de que doble-cego o comparador placebo no se utilizan nunca, no se señalan los abandonos y las dosis de clozapina son siempre menores en la rama coterapia versus la monoterapia. En cualquier caso, también es importante señalar la sobrerrepresentación de la risperidona como tratamiento en coterapia con clozapina y si bien la evolución de los estudios con risperidona hablan de una primera evidencia con la randomización prometedora la evidencia posterior total fue declinando. Dicha evolución no se descarta para otros compuestos diferentes a la risperidona según estos mismos autores. Por lo tanto y antes del hallazgo de nuevas evidencias con otros compuestos la recomendación es que el beneficio a la luz de la evidencia disponible es realmente modesto.

4.5.5. Conclusiones

1. El empleo de varios antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia y, más concretamente en pacientes refractarios, es una actitud terapéutica frecuente.
2. Es también práctica frecuente la combinación de antipsicóticos atípicos de distintas familias y con clozapina.
3. Los motivos suelen obedecer a la falta de respuesta clínica, sobre todo en la esfera de los síntomas negativos.
4. En otras ocasiones, la mezcla de unos antipsicóticos con otros tiene lugar en períodos de cambio de medicación que no llegan a completarse.
5. La falta de un proyecto terapéutico personalizado, la fragmentación de los servicios de salud mental, la falta de seguimiento longitudinal y el vagabundeo entre especialistas son causas de asociación de antipsicóticos innecesarias.

4.5.6. Recomendaciones

1. El uso de politerapia antipsicótica en pacientes con esquizofrenia resistente no se ve avalado por los estudios, si bien empiezan a aparecer resultados prometedores para algunas combinaciones.
2. En la mayoría de ocasiones, la utilización de dos o más antipsicóticos a la vez en pacientes con esquizofrenia resistente no comporta más que el aumento del número, intensidad y gravedad de efectos secundarios.
3. Es importante el desarrollo de planes terapéuticos personalizados, a largo plazo y sometidos a revisiones periódicas.

4.5.7. Bibliografía

1. Akdede B, Anil Yagcioglu AE, Alptekin K et al. A double-blind study of combination of clozapine with risperidone in patients with schizophrenia: effects on cognition. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67: 1.912-1.919.
2. Alvarez E, Corripio I, Perez V. Tratamiento de la esquizofrenia resistente. En *Trastornos Psicóticos*. Editorial Ars Médica. Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental. ISBN 84-9751-223-5. Madrid 2007.
3. Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 63-72.
4. Assion HJ, Reinbold H, Lemansky S et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008; 41:24-28.
5. Barbui C, Signoretti A, Mule S et al. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull*. 2009; 35: 458-468.
6. Chan J, Sweeting M. Combination therapy with nonclozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol*. 2007; 21: 657-664.
7. Chang JS, Ahn Y-M, Park HJ et al. Aripiprazol augmentation in clozapine treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomised double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 720-731.
8. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*. 2007; 89:91-100.
9. Correll CU. Antipsychotic polypharmacy. Part 1: Shotgun approach or targeted cotreatment? *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 674-675.
10. Correll CU. Antipsychotic polypharmacy. Part 2: Why use 2 antipsychotics when 1 is not good enough?. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 860-861.
11. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C et al. Antipsychotic combination vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009; 35: 443-457.
12. Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32: 1.386-1.392
13. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risk of current combinations. *Act Psychiatr Scand*. 2002; 106: 323-330.
14. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP et al. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2007; 92:90-94

15. Ganesan S, Taylor R, Rabheru K et al. Antipsychotic polypharmacy does not increase the risk for side effects. *Schizophr Res.* 2008; 98:323-324.
16. Genc Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther.* 2007; 24: 1-13.
17. Henderson DC, Fan X, Copeland PM et al. Ziprasidone as an adjuvant for clozapine or olanzapine-associated medical morbidity in chronic schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2009; 24: 225-232.
18. Honer WG, Thornton AE, Chen EY et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med.* 2006; 354: 472-482.
19. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 130-136.
20. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64: 215-216.
21. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Sedrv.* 2001; 52: 1.033-1.035.
22. Leucht S, Kane JM, Kissling W et al. Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *Br J Psychiatry.* 2005; 187: 366-371.
23. Molina JD, Lerma-Carrillo I, Leonor M et al. Combined treatment with amisulpride in patients with schizophrenia discharged from a short-term hospitalization unit: a 1-year retrospective study. *J Clin Neuropharmacol.* 2009; 32:10-15.
24. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27: 198-204.
25. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo controlled study. *Br J Psychiatry.* 1997; 171:569-573.
26. Stahl, SM. Antipsychotic polypharmacy: Therapeutic option or dirty little secret. *J Clin Psychiatr.* 1999; 60: 425-426.
27. Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic: a meta-analysis of randomised, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119: 419-425.
28. Villagrán JM, Luque R. Asociaciones de antipsicóticos en la práctica clínica: una revisión crítica. Editorial Prous Science. 2007.
29. Williams DDR y Garner J. The case against 'the evidence': a different perspective on evidence-based medicine, *Br J Psychiatry.* 2002; 180: 8-12.
30. Zhu B, Ascher-Svanum H, Faries DE, et al. Cost of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2008; 8-19.
31. Zink M, Dressing H. Augmentation of clozapine with atypical antipsychotic substances. *Curr Psychiatry Rev.* 2005; 1:165-172.
32. Zink M, Kuwilsky A, Krumm B et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: a randomised controlled clinical trial. *J Psychopharmacol.* 2009; 23: 305-314.
33. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindeberg A. Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2010 Mar; 23(2): 103-11.

4.6. ESTRATEGIAS DE POTENCIACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS: LITIO, ANTICOMICIALES. BENZODIACEPINAS. ANTIDEPRESIVOS. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS. AMINOÁCIDOS. ESTIMULADORES DE LA COGNICIÓN. GLUTAMATÉRGICOS.

4.6.1. Introducción

En el tratamiento de la esquizofrenia se utilizan diversos medicamentos que no son antipsicóticos en un sentido estricto aunque también son señalados como *antipsicóticos complementarios* (Guía APA para el tratamiento de la esquizofrenia). Estos medicamentos se utilizan con dos objetivos distintos: por un lado, como estrategia de potenciación de los antipsicóticos de primera o segunda generación y, en segundo lugar, como método para el tratamiento de otros síntomas que están a menudo asociados con la enfermedad. Nosotros vamos a abordar en esta revisión los medicamentos complementarios cuando se utilizan con el primero de los objetivos, la potenciación de los antipsicóticos. Se realizará una primera aproximación en el marco del tratamiento de la esquizofrenia. En segundo lugar, se realizará de manera específica el estudio de los datos disponible en los diferentes medicamentos complementarios para la esquizofrenia refractaria a tratamiento. Por último, y dado que en este segundo apartado los estudios son mucho menos frecuentes, realizaremos comentarios críticos sobre la aplicabilidad y utilidad de los tratamientos en esquizofrenia sobre los casos específicos de esquizofrenia refractaria

4.6.2. Anticonvulsivantes

El mayor número de estudios se han dado con la carbamazepina y el valproato en el tratamiento de la esquizofrenia.

4.6.2.1. Carbamazepina

En primer lugar, los estudios con carbamazepina pudiendo señalar el estudio de Hesslinger (1999) en el que se realizó un ensayo controlado con asignación randomizada de una muestra pequeña ($n=27$) y, en segundo lugar, Leucht (2002) que realiza un metaanálisis con un total de 10 estudios ($N=283$) y que concluye que los efectos de carbamazepina son negativos por lo que con una evidencia fuerte esta estrategia de potenciación con carbamazepina puede no ser recomendada. Este último autor (Leucht 2007) dentro de un grupo de revisión cochrane y basándose en los datos disponibles de estudios randomizados concluye que carbamazepina no puede ser recomendado para un uso clínico de rutina en el tratamiento de la esquizofrenia. (Ver tabla 5-1. Anexo 1)

4.6.2.2. Valproato

En relación con los estudios con valproato, se señalan el propio estudio de Hesslinger (1999) en el que con el mismo diseño concluye que no tiene ningún tipo de efecto sobre la psicopatología ni sobre los niveles plasmáticos del antipsicótico utilizado –haloperidol-. Posteriormente, Wassef (2000) realiza otro estudio en el que muestra efectos positivos en el tratamiento de las exacerbaciones agudas en la esquizofrenia crónica. Por último, Cassey (2003) mantiene que el uso de valproato en combinación con antipsicóticos de 2ª generación resulta en un acortamiento del período de respuesta en diversos síntomas entre los pacientes con un episodio agudo de esquizofrenia, dato que no es replicado más tarde por otro autor (Basan 2004).

El uso de Valproato y litio aparece como estrategia de 1ª línea como tratamiento coadyuvante al tratamiento antipsicótico en caso de violencia y agresión (Guía APA 2004). En lo que se refiere al uso de valproato y las revisiones sistemáticas del grupo Cochrane, éste revisa en 2007 todos los ensayos clínicos randomizados y controlados incluyendo 5 estudios con un total de 379 participantes en el que se comparaba frente a placebo su combinación con antipsicóticos (Basan, 2007). Las conclusiones de esta revisión señalan que no hay datos suficientes ni para apoyar ni para rechazar su uso y precisan que futuros estudios serán necesarios para saber su impacto sobre su preconizado uso en pacientes esquizofrénicos con episodios violentos.

La última de las revisiones cochrane data de 2008 (Schwartz C et cols, 2008). En ella los datos son algo más matizados. Por un lado, muestran que añadir valproato es tan aceptado como placebo ya que las tasas de abandono precoz son similares (RR 1,7 CI 0,9 a 3,2) y, por otro lado, relatan los hallazgos de un estudio en que a pesar del reducido número de casos (n=30) consiguen resultados en los que el grupo con valproato muestran un descenso en la agresividad frente al grupo placebo (DM -3,8, CI -5,1 a -2,5). (Ver Tabla 5-1. Anexo 1)

4.6.2.3. Lamotrigina

Es en la guía ya apuntada de la Federación de Sociedades Biológicas de Psiquiatría (WFSBP, 2005) donde aparece Lamotrigina, cuya pauta de 200 mg/día es efectiva en la reducción de los síntomas positivos y los síntomas psicopatológicos generales y en la cual se remite a un estudio aleatorizado y doble ciego controlado (Tiihonen et al, 2003) en esquizofrenia refractaria. Este mismo resultado, aunque con desaparición del beneficio a largo plazo, aparece en otro estudio con las mismas características metodológicas (Kremer, 2004).

Estudios con Lamotrigina en Esquizofrenia Resistente:

Contrariamente a los anteriores anticonvulsivantes los últimos estudios están acrecentando las expectativas de Lamotrigina como estrategia de potenciación en la Esquizofrenia Resistente.

Un meta-análisis publicado hace unos años (Premkumar TS & Pick J, 2006) revisan 5 Ensayos clínicos randomizados con un total de 537 pacientes. A pesar de que la exposición y reporte de datos es pobre y de que no existen diferencias en la proporción de pacientes cuyo estado no mejora, sin embargo, se constata una significativa reducción en la PANSS total (n=67, DM -16,88 CI -8,57 a -25,18, p=0,0001). La mejoría es tanto para síntomas positivos (n=65, DM -5,10 CI -8,86 a -1,34) como negativos (n=67, DM -5,25, CI -7,07 a -3,43).

Un ensayo clínico posterior realizado con randomización y doble ciego frente a placebo sobre un total de 51 pacientes y 24 semanas de duración (Zoccali, 2007) replica la superioridad de Lamotrigina frente a placebo en el tratamiento combinado con Clozapina en todas las esferas sintomáticas.

Recientemente ha aparecido publicado una revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia de lamotrigina en la esquizofrenia con resistencia a la clozapina (Tiihonen J et cols, 2009). En el mismo se analiza los resultados de 5 ensayos clínicos randomizados con Lamotrigina y con un total de 161 pacientes que fueron seguidos entre 10 y 24 semanas. Las conclusiones que aporta dicho metanálisis muestra que Lamotrigina constituye una primera línea de potenciación tal como muestran los resultados (RR 0,57, 95% CI 0,25-0,89, p<0,001; OR 0,19, 95% CI 0,09-0,43, p<0,001; NNT 4, 95% CI 3-6). Además, se muestra que dicha capacidad no lo es sólo para los síntomas positivos sino que incluye a los síntomas negativos. (RR 0,34, 95% CI 0,02-0,65 para síntomas positivos, RR 0,43, 95% CI 0,11-0,75 para síntomas negativos). Este meta-análisis concluye, por último, que no parece que la evidencia recomiende su uso rutinario en otros antipsicóticos diferentes de la Clozapina. (Ver Tabla 5-2. Anexo 1).

4.6.2.4. Topiramato

En relación al Topiramato, la Guía WFSBP señala un estudio abierto en el que se añade esta sustancia a un tratamiento con antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento (Dursun, 2000).

Hay un estudio posterior independiente en el que se analiza la adición de topiramato en esquizofrenia resistente y lo hace frente a placebo manteniendo en ambos grupos el tratamiento antipsicótico previo. En este estudio con análisis por intención de tratamiento Topiramato se mostró superior a placebo en los síntomas psicopatológicos generales de la PANSS pero no así en las sub-escalas de síntomas positivos y negativos. (Tiihonen et cols, 2005).

4.6.3. Antidepresivos

Los antidepresivos no se han utilizado como estrategia de potenciación de los fármacos antipsicóticos en esquizofrenia y sí, en cambio, para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia y de los síntomas depresivos en esta misma patología.

Dado que este apartado del tratamiento de los síntomas depresivos y negativos constituye por su propia dimensión un apartado diferente a las estrategias de potenciación específicas de esquizofrenia, nos limitaremos a señalar dos revisiones que destacan la escasez de pruebas acerca de la eficacia de los antidepresivos en la esquizofrenia. Levison et cols, (1999) y Whitehead (2002) para una revisión Cochrane señalan que la evidencia es insuficiente. Por otra parte, hay una superposición de síntomas depresivos y negativos que complican el diseño y la interpretación de dichos estudios. En relación con los síntomas negativos de la esquizofrenia, la APA en su guía clínica para esquizofrenia concluye tras revisión de los diversos estudios que las pruebas a favor de la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de dichos síntomas son muy moderadas y que aunque los estudios han sido hechos con antipsicóticos de primera generación, no parece probable -según esta misma guía- la mejoría con antipsicóticos de segunda generación.

En relación a otros síntomas que se han observado en esquizofrenia, podemos señalar los síntomas obsesivo-compulsivos para los que dos estudios han mostrado eficacia de clomipramina (Berman, 1995) y de fluvoxamina (Reznick, 2000) si bien, el primer estudio tiene un número de casos muy reducido y el segundo se trata de un estudio abierto de cohorte.

El uso de antidepresivos en guías clínicas como el Consenso para Esquizofrenia (McEvoy, 1999) aparece como una recomendación de 3ª línea para síntomas negativos. En el mismo año aparece el Texas Medication Algorithm Project (TMAP, Miller&Chiles, 1999). En el TMAP las estrategias de potenciación son sólo para clozapina y en ellas aparecen los antidepresivos junto a litio y otros estabilizadores del humor.

En el consenso para esquizofrenia de Kane (2003) aparecen los antidepresivos ISRS como sustancias de 1ª elección en terapia combinada con APS para depresión y disforia. Venlafaxina en 2ª línea. Estas mismas sustancias aparecen como tratamientos de 2ª línea en caso de síntomas negativos persistentes.

La Guía WFSBP (2005) llega a idénticas recomendaciones que la Guía APA (2004) en lo que se refiere al uso de antidepresivos en esquizofrenia.

Existen 2 revisiones sistemáticas del grupo Cochrane. La primera estudia el uso de antidepresivos para los síntomas negativos de la esquizofrenia y señala que la combinación de antipsicóticos y antidepresivos puede ser efectiva en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia pero para una conclusión más firme se necesitarán estudios longitudinales de mayor duración (Rummel, Kissling y Leucht, 2007). En la segunda de las revisiones se relaciona el uso de antidepresivos para los pacientes esquizofrénicos que presenten síntomas depresivos y, en esta ocasión, los autores señalan la pobreza en cuanto a calidad metodológica de los estudios aunque haya cierta evidencia que indique su uso. Sin embargo, señalan que dada la calidad metodológica en el mejor de los casos ha habido una sobreestimación de resultados y en el peor señalan sesgos en cuanto a la selección de resultados publicados (Whitehead et cols, 2007). Actualmente una revisión del grupo Cochrane se está llevando a cabo para sistematizar las intervenciones en el caso de síntomas obsesivo-compulsivos en esquizofrenia.

Por último, un reciente meta-análisis (Sepehry AA et cols, 2007) estudia la eficacia de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia. En este meta-análisis se aislaron estudios ECR doble ciego comparativos de ISRS más antipsicóticos frente a placebo más antipsicóticos. Sobre un total de 11 estudios y un total de 393 pacientes el tamaño de efecto fue no significativo ($p = .191$). Sin embargo, cuando se dividió a dichos estudios y se agrupó a los pacientes llamados crónicos se constató un tamaño de efecto que revelaba significación ($p = .014$). La

falta de datos sobre intervalos de confianza y otros datos estadísticos de mayor potencia no permiten establecer una mayor evidencia que la expuesta hasta ahora.(ver Tabla 5-3. Anexo 1).

4.6.4. Benzodiazepinas

En relación con el uso de benzodiazepinas como complementarias de los antipsicóticos, su eficacia se limita a la fase aguda y quizás no se mantenga. Altamura y cols, (1987) estudió la combinación de clonazepam y haloperidol y la reducción en la escala BPRS, principalmente dependiente del descenso de la tensión y la ansiedad, desaparecía como tal reducción a las 4 semanas de tratamiento. Csernansky (1988) llegaba a los mismos resultados cuando la benzodiazepina implicada era el alprazolam.

Dejando de lado la utilización de las benzodiazepinas en el tratamiento de la agitación, sí que su utilización para el tratamiento de las reacciones catatónicas agudas, tanto si están asociadas con la esquizofrenia como con otros trastornos ha sido recomendada en la guía de la APA ya mencionada. Las benzodiazepinas que con esta utilización han sido más empleadas son el lorazepam, clonazepam y oxazepam (Ungvari 1994, Bush 1996, Petrides 1997) y siempre como terapia coadyuvante del tratamiento electroconvulsivo.

El uso de benzodiazepinas aparece como fármaco de 3ª elección en la guía de consenso para esquizofrenia (Mc Evoy, 1999) en diversos casos relacionados con la persistencia de síntomas a pesar de diversos tratamientos instaurados. El intervalo de confianza en este caso CI viene a señalar el porcentaje de expertos que repetirían la misma recomendación para las mismas situaciones. En este caso desciende a 51 % el intervalo de confianza para estas recomendaciones. La recomendación para su uso en otras guías de consenso es anecdótica y solamente para casos de agitación y violencia (Kane 2003).

Para esta última indicación, la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP, 2005) señaló que la eficacia de las benzodiazepinas en pacientes con agitación relevante es uno de los hallazgos más constantes en estudios abiertos y retrospectivos (Salzman et al, 1991; Wolkowitz and Pickar 1991).

La revisión Cochrane para el uso de benzodiazepinas en esquizofrenia apunta a lo ya dicho anteriormente en el sentido de que su uso no se evidencia teniendo como único significativo efecto el que se deriva de la sedación a corto plazo. (Volz A et cols, 2007). (Ver Tabla 5-4. Anexo 1).

4.6.5. B-bloqueantes

Existen dos ensayos clínicos doble ciego y aleatorizados que muestran que el pindolol tiene eficacia como estrategia de potenciación de los antipsicóticos de primera generación en el tratamiento de la agresividad en pacientes esquizofrénicos (Caspi, 2001). No se especifica la duración del tratamiento. El segundo de estos estudios se refiere al uso de nadolol como terapia adyuvante del antipsicótico con la misma indicación en pacientes esquizofrénicos altamente agresivos. (Allan 1996).

La Guía WFSBP para el tratamiento biológico de la esquizofrenia (2005) habla de beneficios de estas sustancias en esquizofrenia refractaria a partir de estudios abiertos y de caso (Cheine et al, 2004).

Sin embargo, la última revisión Cochrane en el que se incluyen cinco estudios señalan que los datos están pobremente presentados y que no existe evidencia alguna de eficacia de los beta-bloqueantes en la esquizofrenia (Cheine et cols, 2007). (Ver Tabla 5-5. Anexo 1).

4.6.6. Estimuladores de la cognición

En este apartado hasta hace poco no se contabiliza más que un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que analiza la eficacia del donepezilo en 34 pacientes con esquizofrenia crónica y en el que no se observaba diferencia entre ambos grupos (Friedman, 2002). Posteriormente han aparecido dos nuevos ensayos con memantina con resultados divergentes. (Ver Tabla 5-6. Anexo 1).

4.6.7. Fármacos glutamatérgicos

Basándose en la posibilidad de que la fenciclidina es capaz de inducir la aparición de una psicosis orgánica bloqueando receptores NMDA glutamatérgicos se ha postulado la utilización de fármacos glutamatérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia.

Existen 5 estudios en los que 4 muestran efectos positivos de la glicina sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia (Javitt 1994, Heresco-levy 1996, Javitt 2001, Heresco-levy 1999) y uno en el que la glicina no produjo ningún cambio considerable en los síntomas (Evins, 2000). En el caso de la d-cicloserina, ésta habría mostrado eficacia disminuyendo síntomas positivos y negativos cuando se añadía al tratamiento con risperidona o con antipsicótico de primera generación (Tsai, 1998). Sin embargo, esta eficacia no se mostraba cuando la d.-cicloserina se añadía como tratamiento coadyuvante a la clozapina en un estudio posterior del mismo autor y también con aleatorizado y doble ciego. (Tsai, 1999). Podíamos decir que las pruebas con fármacos glutamatérgicos son alentadoras o que al menos existe una cierta evidencia científica para admitir dichos tratamientos como coterapia de los antipsicóticos excepto clozapina.

En el Consenso para el tratamiento de la esquizofrenia (McEvoy, 1999) glicina aparece como fármaco de 3ª línea en el tratamiento de los síntomas negativos persistentes por detrás de clozapina, cambio a APS de 2ª generación, introducción de ISRS, uso de bupropion y uso de metilfenidato.

En la Guía de consenso que se publica años más tarde (Kane, 2003) la glicina y la cicloserina aparecen como indicadas para el tratamiento de los síntomas negativos persistentes como una de las últimas estrategias recomendadas.

La Guía WFSBP habla de resultados controvertidos para estas sustancias señalando la falta de resultados positivos cuando se realiza como estrategia de potenciación de la clozapina por su acción similar glutamatérgica. (P. Falkai et al, 2005).

La última revisión Cochrane incluye 18 ensayos con un total de 358. Todos los estudios tenían una duración media de 12 semanas. La revisión concluye que todas las sustancias glutamatérgicas son inefectivas en la reducción de síntomas positivos cuando se añaden a los tratamientos previos. Glicina y D-serina pueden mejorar los síntomas negativos pero no encuentran los autores consistencia para estos hallazgos o los mismos son muy pequeños ($n=132$, DM $-0,66$, CI $-0,3$ a $-1,71$). Si se hacía el análisis sobre tasas de respuesta y riesgo relativo dicha significación desaparecía ($n=62$, RR $0,70$, CI $0,3$ a $1,71$). Curiosamente se señala que un factor que reduce la respuesta al tratamiento es que muchos de los estudios se hicieron con pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento (Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K, 2007). (Ver Tabla 5-7. Anexo 1).

4.6.8. Litio

La literatura médica más reciente no informa de que el litio sea un fármaco relevante como potenciador del efecto de los antipsicóticos (Hogarty 1995, Terao 1995, Schulz 1999). Actualmente no existen estudios controlados del litio combinado con antipsicóticos de segunda generación.

En el expert Consensus Guideline series (McEvoy 1999) el litio aparece como fármaco de 3ª línea para el tratamiento de los síntomas positivos persistentes por detrás de otras estrategias como clozapina, combinación de dos antipsicóticos, uso de anticonvulsivantes y TEC. Su uso no se preconiza en caso de persistencia de síntomas negativos en esta misma guía de consenso. Como ya ha sido señalado antes en el Texas Medication Algorithm Project (TMAP, Miller&Chiles, 1999) las estrategias de potenciación son sólo para clozapina y en ellas aparece el litio junto a antidepresivos y otros estabilizadores del humor.

A pesar de la importancia que se le dio al uso de litio como terapia coadyuvante en esquizofrenia en la década de los 70 (Small 1975, Growe 1979) la recomendación de su uso en guías más recientes (Kane, 2003) aparece más alejada como línea de elección. En la reciente guía de la Federación Mundial de So-

ciudades Biológicas de Psiquiatría (WFSBP, 2005) se hace eco de un metaanálisis que incluye 20 ensayos clínicos randomizados y controlados (Leucht et al, 2004) que no encuentran ventaja al litio de forma aislada pero sí -aunque débilmente- como estrategia de potenciación .

Por último, en la última revisión del grupo Cochrane señalan lo apuntado más arriba en el sentido de que no existen ensayos clínicos randomizados que muestren que litio sea un tratamiento efectivo por sí sólo en la esquizofrenia y en cuanto a su uso combinado los resultados no son concluyentes precisándose que para el futuro los ensayos deberán tener como objetivo dos tipos de pacientes: aquellos pacientes que no presenten síntomas afectivos y aquellos pacientes con trastornos esquizoafectivos para los cuales el litio está ampliamente usado en la práctica clínica sin que exista soporte de evidencia para este uso. (Leucht S, Kissling W, McGrath J, 2007). (Ver tabla 5-8. Anexo 1).

4.6.9. Fármacos monoaminérgicos

Actualmente no existen datos que apoyen la utilización de fármacos como la tirosina o la clonidina en la esquizofrenia. Solamente existe un estudio controlado y aleatorizado de muestra pequeña en el que la utilización de clonidina muestra efectos en el descenso de síntomas psicóticos cuando se añade a un tratamiento con haloperidol (Maas, 1995). A día de hoy existe una insuficiente evidencia científica que permita recomendar su uso. (Ver tabla 5-9. Anexo 1).

4.6.10. Ácidos Grasos Poliinsaturados

Los datos de los estudios para este grupo de sustancias son contradictorios. Se han realizado estudios con el ácido eicosapentanoico. Peet y cols, (2001) mostraban mejoría frente a placebo pero esta mejoría no se producía más que cuando el tratamiento se realizaba en régimen de monoterapia. El ácido eicosapentanoico -ácido graso omega-3- no producía ninguna mejoría comparado con placebo en otro estudio datado de la misma época (Fenton, 2001). Por último, en un estudio de Emsley (2002) se comprobó que había una reducción en las escalas PANSS y de discinesia cuando se añadía esta sustancia a una dosis estable de antipsicótico. Esta mejoría en estos síntomas no lo era cuando el fármaco antipsicótico implicado era la clozapina. A fecha de hoy y a pesar de ciertos datos sorprendentes parece que se está aún lejos de dar como definitivo cualquier recomendación en un sentido u otro por lo que parece que serán precisos un mayor número de estudios sobre la utilización de ácidos grasos poliinsaturados en el tratamiento de la esquizofrenia.

Una revisión Cochrane no establece efectos claros de ácidos grasos omega-3 pero sostiene que debe ser una línea de investigación futura (Joy et al, 2004).

Una actualización sobre las evidencias básicas del tratamiento con Ácidos Grasos omega-3 en psiquiatría refleja un efecto protector para el caso de los trastornos afectivos, mostrando un beneficio significativo estadísticamente para depresión unipolar y bipolar. Dicha evidencia no aparece, sin embargo, en los estudios de esquizofrenia.

El mismo grupo de autores de la revisión Cochrane 2004 realizan una nueva revisión y a pesar de que incluyen nuevos estudios los datos adicionales que extraen son de poca utilidad y vuelven a incidir en la aún mayor necesidad de estudios longitudinales bien diseñados. (Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA, 2007), (Ver tabla 5-10. Anexo 1).

4.6.11. Estrógenos

El uso de estrógenos ha sido encontrado eficaz para los síntomas positivos y síntomas psicopatológicos generales en estudios con mujeres aquejadas de esquizofrenia crónica (Kulkarni et al, 2001; Akhondzadeh et al, 2003). Este hallazgo no se ha replicado en muestras de mujeres con esquizofrenia aguda (Louza et al, 2004). (Citado en WFSBP). Además, en términos de funcionalidad, las mujeres parecen tener mejores resultados pero aparecen más vulnerables a la enfermedad psicótica en momentos como la menopausia

con descenso en los niveles de estrógenos. En una última revisión Cochrane se compararon todos los estudios randomizados que compararan estrógenos –con o sin progesterona- frente a tratamiento estándar con antipsicóticos en esquizofrenia. En total se trataba de 4 estudios con un total de 108 mujeres. No se encontró diferencias entre los grupos (DM PANSS –2,26 CI –15,4 a 10,9). Sobre un grupo muy reducido de pacientes y en los que se estudió la modificación de los síntomas negativos, los resultados favorecieron al grupo de estrógenos más progesterona (n=9, DM PANSS subescala síntomas negativos –9,0 CI –17 a –0,9).

4.6.12. Bibliografía

1. Addington D, Addington J, Patten S, Remington G, Moamai J, Labelle A, Beauclair L. Double-blind, placebo-controlled comparison of the efficacy of sertraline as treatment for a major depressive episode in patients with remitted schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22:20–25.
2. Afaq I, Riaz J, Sedky K, Chung DJ, Vanina Y, el Mallakh R, Lippmann S. Divalproex as a cal-mative adjunct for aggressive schizophrenic patients. *J Ky Med Assoc.* 2002; 100:17–22.
3. Allan ER, Alpert M, Sison CE, Citrome L, Laury G, Berman I. Adjunctive nadolol in the treatment of acutely aggressive schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57:455–459.
4. Altamura AC, Mauri MC, Mantero M, Brunetti M. Clonazepam/ haloperidol combination therapy in schizophrenia: a double blind study. *Acta Psychiatr Scand.* 1987; 76:702–706.
5. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J Nerv Ment Dis.* 2000; 188:50–53.
6. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomised trials. *Schizophrenia res.* 2004; 70: 33-7.
7. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. [Systematic Review] Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 4.
8. Berman I, Sapers BL, Chang HH, Losonczy MF, Schmiedler J, Green AI. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *J Clin Psychopharmacol.* 1995; 15:206–210.
9. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P, Breier A. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996; 153:1625–1627.
10. Buchanan RW, Summerfelt A, Tek C, Gold J. An open-labeled trial of adjunctive donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003; 59:29–33.
11. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia, II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 93:137–143.
12. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28:182–192.
13. Caspi N, Modai I, Barak P, Waisbourd A, Zbarsky H, Hirschmann S, Ritsner M. Pindolol augmentation in aggressive schizophrenic patients: a double-blind crossover randomized study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001; 16:111–115.
14. Csernansky JG, Riney SJ, Lombrozo L, Overall JE, Hollister LE. Double-blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo for the treatment of negative schizophrenic symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45:655–659.
15. Cheine M, Ahonen J, Wahlbeck K. Beta-blocker supplementation of standard drug treatment for schizophrenia. [Systematic Review] Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 4.

16. Chua WL, de Izquierdo SA, Kulkarni J, Mortimer A. Estrogen for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005 Oct 19; 4.
17. Dose M, Hellweg R, Yassouridis A, Theison M, Emrich HM. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry.* 1998; 31: 122–125.
18. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1.596–1.598.
19. Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli R, Goff DC. Placebo controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 826–828.
20. Evins AE, Amico E, Posever TA, Toker R, Goff DC. D-Cycloserine added to risperidone in patients with primary negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002; 56:19–23.
21. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 2.071–2.074.
22. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, Keck PE Jr, Marangell LB, Richardson AJ, Lake J, Stoll AL. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J. Clin Psychiatry.* 2006 Dec; 67(12): 1.954-67.
23. Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, Harvey PD, Brenner G, Temporini H, White L, Parrella M, Davis KL. A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2002; 51:349–357.
24. Foster S, Kessel J, Berman ME, Simpson GM. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997; 12:175–179.
25. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 1995; 117: 417–423.
26. Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999; 45:512–514.
27. Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, Hayden DL, McCarley R, Coyle JT. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56:21–27.
28. Grawe GA, Crayton JW, Klass DB, Evans H, Strizich M. Lithium in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1979; 136:454-5.
29. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Horowitz A, Kelly D. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1996; 169:610–617.
30. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56:29–36.
31. Heresco-Levy U, Ermilov M, Shimoni J, Shapira B, Silipo G, Javitt DC. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002; 159:480–482.
32. Hesslinger B, Normann C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1999; 19:310–315.
33. Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF, DiBarry AL, Bartone P, Cooley S, Hammill K, Carter M, Munitz MR, Perel J. *Pharmacotherapy Psychiatry.* 1995; 52:29–41.

34. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:1.301–1.308.
35. Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:1.234–1.236.
36. Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley AM, Bark N, Park M, Lindenmayer JP, Suckow R, Zukin SR. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001; 4:385–391.
37. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. [Systematic Review] *Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 Jul 19; 3.
38. Kirli S, Caliskan M. A comparative study of sertraline versus imipramine in postpsychotic depressive disorder of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998; 33:103–111.
39. Lee MS, Kim YK, Lee SK, Suh KY. A double-blind study of adjunctive sertraline in haloperidol-stabilized patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18:399–403.
40. Lee JW, Schwartz DL, Hallmayer J. Catatonia in a psychiatric intensive care facility: incidence and response to benzodiazepines. *Ann Clin Psychiatry*. 2000; 12:89–96.
41. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:218–224.
42. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J. Clin Psychiatry*. 2004; 65:177-186.
43. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. [Systematic Review] *Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; 4.
44. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. [Systematic Review] *Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; 4.
45. Levinson DF, Umapathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1.138–1.148.
46. Northoff G, Wenke J, Demisch L, Eckert J, Gille B, Pflug B. Catatonia: short-term response to lorazepam and dopaminergic metabolism. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995; 122:182–186.
47. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two doubleblindplacebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001; 49:243–251.
48. Petrides G, Divadeenam KM, Bush G, Francis A. Synergism of lorazepam and electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia. *Biol Psychiatry*. 1997; 42:375–381.
49. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:145–147.
50. Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006 Oct 18; 4.
51. Reznik I, Sirota P. An open study of fluvoxamine augmentation of neuroleptics in schizophrenia with obsessive and compulsive symptoms. *Clin Neuropharmacol*. 2000; 23:157–160.
52. Risch SC, McGurk S, Horner MD, Nahas Z, Owens SD, Molloy M, Gilliard C, Christie S, Markowitz JS, DeVane CL, Mintzer J, George MS. A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: functional MRI correlates. *Neurocase*. 2001; 7:105–110.
53. Rohland BM, Carroll BT, Jacoby RG. ECT in the treatment of the catatonic syndrome. *J Affect Disord*. 1993; 29:255–261.

54. Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG, Mazurek MF. Catatonicsyndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry*. 1990; 51:357–362.
55. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. [Systematic Review] *Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; 4.
56. Salokangas RK, Saarijarvi S, Taiminen T, Kallioniemi H, Lehto H, Niemi H, Tuominen J, Ahola V, Syvalahti E. Citalopram as an adjuvant in chronic schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 1996; 94:175–180.
57. Schmider J, Standhart H, Deuschle M, Drancoli J, Heuser I. A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism. *Biol Psychiatry*. 1999; 46:437–441.
58. Schulz SC, Thompson PA, Jacobs M, Ninan PT, Robinson D, Weiden PJ, Yadalani K, Glick ID, Odbert CL. Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:366–372.
59. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 16; (3).
60. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J. Clin Psychiatry*. 2007 Apr; 68 (4): 604-10.
61. Silver H, Shmugliakov N. Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18:208–211.
62. Silver H, Barash I, Aharon N, Kaplan A, Poyurovsky M. Fluvoxamine augmentation of antipsychotics improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000; 15:257–261.
63. Silver H, Nassar A, Aharon N, Kaplan A. The onset and time course of response of negative symptoms to add-on fluvoxamine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003; 18:87–92.
64. Siris SG. Akinesia and postpsychotic depression: a difficult differential diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 1987; 48:240–243.
65. Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, Shuwall MA. Maintenance imipramine therapy for secondary depression in schizophrenia: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51:109–115.
66. Small JG, Kellams JJ, Milstein V, Moore J. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1975; 132: 1.315-7.
67. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Ohtsubo Y, Yamamoto S, Zamami M, Okada M. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand*. 1995; 92:220–224.
68. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvärinen S, Eronen, Putkonen H, Tåcala P, Mehtonen O-P, Puck M, Oksanen J, Koskelainen P, Joffe G, Aer J, Hallikainen T, Rynnänen O-P, Tupala E. Adición de topiramato en esquizofrenia resistente a tratamiento: ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 1.012-1.015.
69. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009 Apr; 109(1-3):10-4.
70. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-Serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998; 44:1.081–1.089.
71. Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle JT. D-Serine added to clozapine for the

- treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1.822–1.825.
72. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia. [Systematic Review] Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 4.
73. Ungvari GS, Leung CM, Wong MK, Lau J. Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1994; 89:285–288.
74. Ungvari GS, Chiu HF, Chow LY, Lau BS, Tang WK. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999; 142:393–398.
75. Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. [Systematic Review] Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 4.
76. Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O'Boyle M, Meyer WJ III, Rose RM. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20:357–361.
77. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. Cochrane Database Syst Rev. 2002; CD002305.
78. Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression. [Systematic Review] Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 4.
79. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenia patients. A double blind, placebo controlled study. *Schizophr Res*. 2007 Jul; 93(1-3): 109-116.

4.7. EFICACIA DE CLOZAPINA

4.7.1. Introducción

En el transcurso del desarrollo de la psicofarmacología en lo que a medicaciones antipsicóticas se refiere, otro hecho importante y definitorio a la hora de determinar el objetivo de esta guía es el descubrimiento de la clozapina. Este hecho marca un antes y un después no solo en la conceptualización de la enfermedad como resistente, sino en la denominación artificiosa de los antipsicóticos como típicos-atípicos, clásicos-modernos, de primera-segunda generación.

Difícil resulta pues contextualizar la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia previamente a la definición del concepto de resistencia. Es por ello que todas las aproximaciones previas a la era clozapina y a los criterios de Kane, pasen por ser meras aproximaciones.

La eficacia a largo y corto plazo de los antipsicóticos clásicos se encuentra bien recogida en diversos tratados (Davis 1989, Klein 1969) y de ello hemos dado cuenta en un capítulo precedente. Todo ello junto al estudio de introducción de la clozapina en EEUU (Kane, 1988) definen bien ese 30% de los pacientes sobre los que los antipsicóticos no aportan mejoría en la enfermedad.

La clásica revisión recogida en la Cochrane y reactualizada posteriormente en la que compara la clozapina frente a los antipsicóticos típicos llega a la conclusión de que el uso de clozapina en los pacientes con esquizofrenia resistente es mejor a largo plazo, tanto desde el punto de vista del paciente como del estado mental del mismo, tanto para los síntomas positivos como para los negativos (Wahlbeck, 1999).

4.7.2. Eficacia clozapina

Como se señala en la introducción la primera evaluación de la eficacia general de la clozapina en la esquizofrenia es la realizada por Wahlbeck (Wahlbeck & Cheine & Essali, 1999). En ella se realiza una revisión

sistemática y un meta-análisis de 31 estudios controlados con clozapina que abarcaban a 2.500 participantes con una edad media de 38 años y con una preponderancia de hombres (74%). 26 de los estudios abarcaron menos de 13 semanas de duración y los restantes 5 se extendían entre los 6 meses y los dos años de duración. Solamente 7 de los estudios fueron relativos a pacientes con esquizofrenia refractaria. En comparación con antipsicóticos convencionales, la mejoría clínica era más frecuente en pacientes que recibían tratamiento con clozapina tanto a corto como a largo plazo. Los datos se repiten en cuanto a recaídas. Los autores concluyen que clozapina muestra una convincente superioridad en términos de mejoría clínica, prevención de recaída y aceptación, medida ésta por el número de interrupciones de tratamiento. Sin embargo, la evidencia de que este efecto se traslade a una mejor funcionalidad es mucho más débil, admitiendo los mismos autores la falta de estudios de seguimiento y funcionalidad y, además, la ausencia de escalas e instrumentos de medida de la funcionalidad adaptados.

Existe un segundo meta-análisis que si bien llega a similares conclusiones que el anterior matiza algunos de los resultados (Chakos et al, 2001). Así confirma que clozapina es eficaz en una sustancial proporción de pacientes no respondedores a otros tratamientos (30-60%). En las conclusiones de su meta-análisis señala que usando criterios no estrictos de reducción de 20-30% en el total de las escalas psicopatológicas, menos de la mitad de los pacientes se pueden catalogar como respondedores. En definitiva, una significativa proporción de pacientes resistentes a tratamiento permanecerán pese a todo con síntomas persistentes y afectación importante.

En estos meta-análisis se incluyen diversos estudios comenzando por el estudio germinal de clozapina (Kane, 1988) ampliamente referido en la literatura y en el cual se realizó un estudio multicéntrico randomizado doble ciego de clozapina y clorpromazina en 268 pacientes esquizofrénicos con criterios de resistencia al tratamiento. Dichos criterios incluían la falta de respuesta a ensayos adecuados en al menos 3 antipsicóticos incluyendo haloperidol y un período de ausencia de buen funcionamiento en los 5 años previos. Al final del período de 6 semanas de tratamiento, clozapina mostró una eficacia superior en los síntomas positivos y negativos. Usando criterios clínicos prospectivos de mejoría, 30% de los pacientes que recibían clozapina podían ser clasificados como respondedores al término del estudio mientras que dicha catalogación sólo alcanzaba al 4% de los pacientes con clorpromazina.

Otros estudios que son incluidos en los diversos meta-análisis son los de Rosenheck (Rosenheck, 1997) en los que no solamente muestra mayor porcentaje de mantenimiento del tratamiento en el grupo de clozapina, sino menor número de días de hospitalización y lanza la primera evaluación de coste-efectividad, no existiendo diferencias entre clozapina y haloperidol. Otros estudios comparativos con antipsicóticos convencionales muestran similares resultados en cuanto a la evidencia de superioridad de clozapina en pacientes con inadecuada respuesta a tratamiento (Buchanan 1995, Buchanan 1996, Pikar 1992).

Ha habido otros datos que apuntan a un efecto específico de clozapina sobre la hostilidad y la agresividad en esquizofrenia. Diversos estudios han abundado en esta característica (Buchanan 1995, Volavka 1999, Citrome 2001). Quizás el más definitivo de todos ellos es el último. Se trata de un estudio randomizado, doble ciego controlado publicado a inicios de esta década. En él los pacientes con una esquizofrenia crónica resistente a tratamiento fueron asignados a clozapina, olanzapina, risperidona o haloperidol durante 14 semanas. La agresividad era medida por la sub-escala específica de la PANSS y la escala de observación de enfermería NOSIE para evaluar sedación. Los resultados mostraban diferencias en su efecto reflejado en la sub-escala de hostilidad de la PANSS. Clozapina presentaba un significativo efecto en la agresividad respecto a haloperidol y risperidona e independiente de la sedación (Citrome, 2001).

Este artículo nos permite introducir el capítulo referido a la eficacia de clozapina en relación a los nuevos antipsicóticos o antipsicóticos de segunda generación en esquizofrenia refractaria. A pesar de que han sido dados datos en estudios sobre una eficacia similar de clozapina respecto a risperidona (Bondolfi, 1998), o a olanzapina (Tollefson, 2001) dichos datos se obtuvieron sobre muestras con un perfil sinto-

mático de resistencia al tratamiento de intensidad media o bien con dosis comparativas de clozapina relativamente bajas. Un estudio posterior incide en datos similares (Volavka, 2002). En dicho estudio 157 pacientes reclutados con criterios poco restrictivos respecto a su resistencia a tratamiento, fueron distribuidos de forma randomizada en 4 ramas de tratamiento con clozapina, olanzapina, risperidona y haloperidol. En este caso, clozapina y olanzapina mostraban cierta superioridad sobre las otras ramas de tratamiento. Sin embargo, este dato nos vuelve a mostrar que cuando se trata de poblaciones clínicas no estrictamente refractarias a tratamiento o simplemente de respuesta no óptima, los antipsicóticos atípicos no muestran inferioridad respecto a clozapina.

En ese sentido son quizás más relevantes los datos provenientes del estudio CATIE (McEvoy, 2006). Tras mostrar falta de respuesta a diversos tratamientos, en una segunda fase se distribuyeron de forma randomizada dichos pacientes bien en tratamiento abierto con clozapina o bien de forma ciega con antipsicóticos diferentes para cada paciente del que había sido tratado en la primera fase del estudio y para el cual había mostrado falta de eficacia. Los antipsicóticos implicados eran olanzapina, risperidona y quetiapina. Los resultados muestran que el tiempo hasta discontinuación de tratamiento por cualquier causa fue significativamente mayor para clozapina. Si la causa era falta de eficacia los resultados eran similares. Para el caso de los datos en las escalas de síntomas positivos y negativos a los 3 meses de nuevo clozapina y en este caso también olanzapina, mostraban descensos mayores que el resto de tratamientos. En conclusión de este estudio, para aquellos pacientes con esquizofrenia que prospectivamente fracasaban con un antipsicótico atípico, clozapina mostraba mayor eficacia que realizar el cambio a un nuevo antipsicótico atípico.

Hay datos referentes a la eficacia de clozapina en los síntomas cognitivos y en relación a ello existen datos de que clozapina mejora la fluidez verbal y la atención. Los resultados para función ejecutiva, memoria verbal y memoria de trabajo no son concluyentes (Keefe 1999, Meltzer & Mgurk 1999). A tenor de la calidad metodológica de los estudios que son referidos –la mayor parte de ellos son abiertos- y de los datos contradictorios de los mismos, en general, se puede decir que aún existen demasiadas incoherencias y los datos están lejos de ser consistentes.

En relación a los síntomas negativos, se puede decir prácticamente lo mismo que lo referido para clozapina y síntomas cognitivos en el sentido de que los estudios son contradictorios sobre el tratamiento de los síntomas negativos primarios: algunos informan que puede ser eficaz en ellos (Meltzer 1991, Meltzer 1992, Miller 1994). Sin embargo, otros estudios (Carpenter 1995, Buchanan 1998) muestran que no es efectiva en el tratamiento de los síntomas negativos. Como quiera que se impone un criterio de falta de eficacia, los estudios actuales se orientan hacia la potenciación de la clozapina con otros antipsicóticos u otros tratamientos. Existen en esta guía capítulos específicamente dedicados a dichos temas.

Un aspecto que ha sido reseñado en relación a la eficacia de la clozapina ha sido el referido a su potencial impacto sobre el suicidio. En general, se trata de análisis retrospectivos de cohortes tratadas con clozapina y en los que se sugiere que los pacientes que recibieron dicho tratamiento pudieron tener una cifra de suicidios menor que la esperada. (Meltzer & Okayli 1995). El mecanismo al que se atribuye dicho efecto es incierto, si bien se ha postulado la mejoría sintomática, -incluyendo los síntomas depresivos-, así como la mejoría de la observancia del tratamiento y el mantenimiento del contacto con los equipos que supone el análisis sanguíneo semanal o mensual de estos pacientes.

Es curioso cómo dos estudios han consignado un aumento de la esperanza de vida en los pacientes que reciben clozapina. Así, en un estudio diseñado para medir el impacto de la clozapina sobre el suicidio (Sernyak, 2001) se señala que no existe tal impacto. Se admite, no obstante, que la probabilidad de muerte es menor en la cohorte de 1.415 pacientes con clozapina seguidos durante 3 años tras el alta comparados con un grupo control de 2.830 pacientes. Los autores niegan que la causa subyacente sea el descenso de los suicidios atribuyéndolo más bien al descenso de las enfermedades respiratorias. En el segundo de los estudios y de reciente aparición (Tihonen, 2009) se realizó a partir de los registros na-

cionales finlandeses una comparación de las causas específicas de mortalidad en 66.881 pacientes frente a la población general entre 1996 y 2006, y se asoció con el tipo de tratamiento. Los resultados mostraron que el tratamiento a largo plazo con antipsicóticos se asocia con menor mortalidad comparado con el no uso de los mismos en la población afectada de esquizofrenia. Los tratamientos de segunda generación son muy heterogéneos, sin embargo, la clozapina parece estar asociada con una sustancial menor mortalidad comparada con cualquier otro antipsicótico.

Pero quizás el aporte de la guía NICE publicado en 2009 sea el más definitorio por la cantidad de estudios reseñados (18 estudios) y por el meta-análisis que realiza sobre los estudios elegidos. Entre los 18 estudios se consignan 7 comparativos con antipsicóticos convencionales o de primera generación. 11 lo son con antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Aparecen resumidos en la siguiente tabla todos estos estudios (Ver Resultados en Tablas 6-1, 6-2, 6-3. Anexo 1):

	Clozapina vs Haloperidol	Clozapina vs Clorpromazina	Clozapina vs Olanzapina	Clozapina vs Risperidona	Clozapina vs Zotepina
K (total N)	4 (607)	3 (459)	5 (485)	5 (529)	1 (50)
Estudio	Buchanan 1998 Klieser 1989 Rosenheck 1997 Volavka 2002	Claghorn 1987 Hong 1997 Kane 1988	Beuzen 1998 Bitter 1999 Bitter 2004 Oliemeulen 2000 Volavka 2002 Meltzer 2008	Anand 1998 Bondolfi 1998 Breier 1999 Chowdhury 1999 Volavka 2002	Meyer-Lindberg 1996
Duración Tratamiento	Corta: 6-10 sem Media: 14 sem Larga: 52 sem	Corta: 4-8 sem Media: 12 sem	Corta: 8 sem Media: 14-26 sem	Corta: 6-8s em Media: 12-16 sem	Corta: 6 sem
Dosis	CLZ: 400-522 mg HAL: 20-28 mg	CLZ: 417-543 mg CHL: 798-1.163 mg	CLZ: 564 mg OLZ: 33,6 mg	CLZ: 291-597,5 mg RIS: 5,8-8,3 mg	CLZ: 150-450 mg ZOT: 150-450 mg

La guía, en lo que es el sumario de evidencia, concluye que sobre los 18 estudios referidos que comprendían 2.554 participantes catalogados como pacientes cuya patología no había respondido adecuadamente al tratamiento clozapina tiene la mayor consistencia de eficacia en relación a los antipsicóticos de primera generación. Sin embargo, también precisa que será precisa unas futuras evidencias para establecer una equivalencia entre clozapina y los otros antipsicóticos de segunda generación. Señala, así mismo, que los efectos secundarios están acordes con los reportados en las fichas clínicas para cada producto.

4.7.3. Efectos adversos clozapina

Ningún antipsicótico está desprovisto de efectos secundarios. Aunque la clozapina tiene una menor propensión a producir efectos extrapiramidales –EEP–, discinesia tardía o hiperprolactinemia, presenta otros efectos algunos de los cuales son potencialmente amenazadores. Un número no desdeñable de pacientes que toman clozapina interrumpen su tratamiento debido a sus efectos adversos.

Como hemos comentado la mayor ventaja es su menor probabilidad para los EEP como el pseudo parkinsonismo y la acatisia. En el estudio pivotal de la clozapina (Kane, 1988), los EEP fueron significativamente menores en aquellos pacientes tratados con clozapina más allá de 6 semanas. Y ello a pesar de las altas dosis de clozapina alcanzadas –900 mg.– y a la administración concomitante de benzotropina

en el grupo de comparación con clorpromazina. Se ha postulado el cambio a clozapina cuando se den circunstancias de aparición de resistencia a tratamiento de la acatisia con antipsicóticos convencionales (Wirshing, 1990).

Efectos secundarios más característicos de clozapina incluyen aumento de peso, taquicardia, sedación y somnolencia diurna, y crisis comiciales. En el primero de ellos se puede decir que el aumento de peso es uno de los más serios en la medida que afectan al propio bienestar y al cumplimiento del tratamiento y, además, sitúa al paciente en riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, apnea del sueño y ciertas formas de cáncer. En un meta-análisis se estimó la ganancia media de peso tras 10 semanas de tratamiento con diversos antipsicóticos. Clozapina con 4,45 Kg se situaba como el antipsicótico que generaba mayor ganancia de peso (Allison, 1999). Así como se ha postulado que existe una meseta para el crecimiento de peso e incluso un descenso posterior para otros antipsicóticos, en el caso de clozapina incrementos de peso pueden resultar durante períodos prolongados de tiempo (Wirshing, 1999). En cuanto a la intervención farmacológica posible para el tratamiento de peso más allá de las consignas dietéticas y comportamentales, la misma está aún en fase experimental, si bien se han invocado tratamiento con metformina y orlistat siendo el primero el que está siendo reportado con más frecuencia en la literatura reciente (Meyer JM & Nasrallah HA, 2009).

El tipo 2 de la Diabetes Mellitus ha sido reportado como existente en la población de pacientes esquizofrénicos con mayor frecuencia que la población general (Mukherjee, 1996). Sin embargo, para el caso de clozapina varios casos de debut de diabetes con el inicio del tratamiento han sido señalados (Wirshing, 1998). Se ha hipotetizado de que el aumento de peso con su aumento de tejido adiposo induciría una insensibilidad a la insulina, si bien los estudios preliminares requieren replicación con estudios prospectivos randomizados.

Los efectos cardiovasculares de la clozapina han sido también señalados y en concreto la miocarditis y la cardiomiopatía relacionada con clozapina (Coulter, 2001). Un estudio australiano da cuenta de 15 casos de miocarditis en 8000 pacientes tratados con clozapina (Kilian, 1999-94). En este estudio habla de un inicio precoz para la miocarditis y más tardío para la cardiomiopatía siendo ésta de un riesgo 5 veces mayor que para la población general.

Los efectos hipotensores ortostáticos de la clozapina están ligados a su efecto antagonista adrenérgico y como consecuencia de ello al establecimiento de una taquicardia compensatoria. Existe tolerancia hacia estos efectos y por ello se preconiza una posología gradual y la administración dividida para reducir el riesgo de hipotensión. La taquicardia si bien está asociada a la hipotensión también se la ha asociado a sus efectos anticolinérgicos que ejercen una inhibición vagal. En este caso es dosis dependiente siendo los aumentos de la frecuencia de 20 a 25 latidos minuto con dosis superiores a 300 mg/día (Ereshefsky, 1989).

El riesgo de crisis comiciales con clozapina es alto, estimándose su aparición en un 10% de los pacientes que recibían clozapina durante 3,8 años (Devinsky, 1991). La existencia de factores de riesgo previos no contraindica el uso de clozapina y de igual modo una crisis comicial aislada no es razón para la interrupción de tratamiento, siendo sólo necesario una revisión de la dosis (Welch, 1994). En el caso de persistencia o en el caso de ser precisas altas dosis, se preconiza la utilización preventiva de anticomiciales siendo el valproato el tratamiento de elección (Baldezarini & Frankenburg 1991).

La agranulocitosis ($<500/\text{mm}^3$) y la granulocitopenia ($<1.500/\text{mm}^3$) causadas por clozapina son los más serios de los efectos hematológicos producido por los antipsicóticos. Con la monitorización semanal la prevalencia de este efecto se sitúa en un 0,4% de los pacientes expuestos siendo el 80% de los mismos de aparición en las primeras 18 semanas (Krupp & Barnes 1989; Honigfeld 1998). Parece que la población de color, la población de judíos asquenazíes con fenotipo HLA-B38 y poblaciones de ascendencia finlandesa tienen un riesgo acentuado (Amsler 1977, Lieberman 1990). El mecanismo

de origen auto inmune (ligado a anticuerpo antiinmunoglobulina M) hace que rápidamente se reproduzca en caso de reinicio de tratamiento. La leucopenia es mucho más común que la agranulocitosis con clozapina y no está asociada con esta última. Eosinofilia, leucocitosis y trombocitopenia también han sido asociadas con clozapina. Para el caso de la eosinofilia la propia casa farmacéutica ha dado cuenta de 25 casos de cardiomiopatía eosinofílica (Iqbal, 2003). Los propios fabricantes recomiendan la interrupción del tratamiento si la eosinofilia alcanza $3,0 \times 10^9/L$ y una reinstauración del mismo sólo si el descenso alcanza $1,0 \times 10^9/L$ (Chatterton, 1997). Señalar por último que la incidencia de eosinofilia en la población finlandesa es baja en seguimientos de 5 años (Tiihonen, 1992) siendo por el contrario mucho mayor en la población estadounidense y australiana (Chatterton 1997, Banov 1993).

Revisando los efectos gastrointestinales y hepáticos de la clozapina abordaremos, en primer lugar, la sialorrea que afecta por encima del 20% a los pacientes en tratamiento con clozapina. (Baldezarini & Frankenburg 1991). El mecanismo que induce la sialorrea es desconocido y sorprende aún más habida cuenta de los importantes efectos anticolinérgicos de la clozapina. Pudiera interferir en el reflejo de deglución como mejor explicación lo cual contribuye a que el riesgo de neumonía aspirativa exista (Hinkes, 1996). Se ha postulado el uso de diferentes agentes para el tratamiento de la sialorrea tales como amitriptilina (Copp, 1991), clonidina (Grabowski, 1992) y lofexidina (Corrigan, 1995).

El segundo de los efectos gastrointestinales es el enlentecimiento en el vaciamiento gástrico y el daño sobre la motilidad intestinal y del colon que conlleva reflujo gastroesofágico, estreñimiento y distensión abdominal y, en algunos casos, obstrucción intestinal de graves consecuencias para el paciente. Este riesgo se aumenta obviamente con la prescripción concomitante de anticolinérgicos para el tratamiento de la sialorrea. Por otra parte, debemos señalar en este apartado de los efectos gastrointestinales que la náusea frecuente existente en el tratamiento con clozapina ha estado asociada a este enlentecimiento en el vaciamiento gástrico aunque no es el único invocado. Se preconiza el uso de metoclopramida, procloperacina y bloqueadores H₂ (Lieberman & Kane & Johns 1989). En cuanto a los efectos hepáticos se ha señalado el incremento de las enzimas hepáticas con porcentajes de crecimiento de la GPT por encima del 30%. Dichas elevaciones son en principio transitorias y sin relevancia clínica, si bien se han señalado casos de hepatitis tóxica (Kellner, 1993).

El último de los efectos secundarios que señalamos es el relativo a la incontinencia urinaria. Su prevalencia es alta si bien es típicamente transitoria (Warner, 1994).

Efectos adversos más comunes

Efecto adverso	Tiempo en que ocurre	Acciones
Sedación	Meses de inicio. Puede persistir pero generalmente desaparece	Dosis menores por la mañana. Reducir dosis si es necesario
Sialorrea	Meses de inicio. Puede persistir pero generalmente desaparece. A menudo muy molesto por la noche	Posible mejoría con antimuscarínicos y alfa agonistas pero cautela por los efectos anticolinérgicos de CLZ. Toalla a la noche
Estreñimiento	Generalmente persiste	Dieta rica en fibra. Laxantes estimulantes y aumentadores de volumen
Hipotensión	Primeras 4 semanas	Advertir al paciente que se levante despacio. Reducir dosis o aumentar mas despacio. Si es severa considerar moclobemide y flouocortisona

Efecto adverso	Tiempo en que ocurre	Acciones
Hipertensión	Primeras 4 semanas algunas veces más tiempo	Monitorizar estrechamente e incremento de dosis tan despacio como sea necesario. Algunas veces es necesaria terapia hipotensiva
Taquicardia	Primeras 4 semanas pero algunas veces persiste	Muy común en etapas tempranas del tratamiento pero normalmente benigna. La taquicardia si es persistente y se asocia con fiebre, hipotensión o dolor de pecho puede indicar miocarditis. Debe interrumpirse la CLZ si ocurre con dolor pecho. La taquicardia benigna puede tratarse con atenolol
Aumento de peso	Normalmente durante el primer año de tratamiento	Consejo de dieta. Son mas efectivos si se dan antes del aumento de peso. El aumento de peso es común y a menudo importante
Fiebre	Primeras 3 semanas	Normalmente remite espontáneamente y responde a antipiréticos. No suele estar relacionada con discrasias sanguíneas pero si con miocarditis
Crisis convulsivas	Pueden ocurrir en cualquier momento	Relacionadas con el incremento rápido de la dosis. Considerar valproico (dosis entre 1.000-2.000mg día). Mejor la preparación Crono por ser mejor tolerada y puede darse 1 dosis diaria. Después de una crisis: 1 día sin CLZ reducir dosis añadir valproico. Las anomalías en EEG son comunes en tratamiento con CLZ
Nauseas	Primeras 6 semanas	Pueden darse antieméticos. Indicada la procloperacina
Enuresis nocturna	Puede ocurrir en cualquier tiempo	Probar modificar dosis administración. Evitar líquidos después cena. En casos severos desmopresina pero hay riesgo de hiponatremia. Pueden ser efectivos anticolinérgicos y amitriptilina pero solo si es débil
Neutropenia/ agranulocitosis	Primeras 18 semanas pero puede ocurrir en cualquier momento	Suspender Clozapina

Efectos poco comunes

Fallecimiento por agranulocitosis o neutropenia	
Delirium	Se ha informado bastante pero se ve raramente en la práctica si la dosis es progresiva y se hacen niveles en plasma
Eosinofilia	Bastante común pero el significado no esta claro. Algunos sugieren que la eosinofilia predice neutropenia pero es discutido. Puede asociarse con colitis y síntomas relacionados. Asociado con miocarditis

Efectos poco comunes

Golpe de calor	Ocasional. Puede ser confundido con SNM
Fallo hepático/ anormalidades enzimáticas	Cambios en las enzimas son comunes. Rash cutáneo puede asociarse con hepatitis relacionada con CLZ
Pancreatitis	Rara, asociada con eosinofilia. Algunos autores recomiendan monitorizar amilasa en sangre
Neumonía	Muy rara por sialorrea y aspiración. Las infecciones son comunes en paciente con clozapina. Las infecciones respiratorias pueden aumentar los niveles plasmáticos (posible artefacto: durante la infección los pacientes dejan de fumar o fuman menos)
Trombocitopenia	Pocos datos pero aparentemente común. Probablemente transitoria o clínicamente sin importancia

4.7.5. Dosis y niveles plasmáticos de clozapina

Los niveles plasmáticos de clozapina se han creído que constituyen una buena guía para establecer la posología. En un ya lejano estudio con 59 pacientes resistentes a tratamiento se observó que una concentración de clozapina de 370 ng/mL discriminaba los respondedores de los que no lo eran: 67% de respondedores y 72% de no respondedores estaban bien incluidos a partir de ese umbral plasmático por lo que se deduce una buena sensibilidad de dicha prueba (Hasegawa, 1993). En este mismo estudio se observaba que algunos pacientes respondían bien a pesar de presentar niveles plasmáticos por debajo de los 370ng/mL indicados, lo cual no es óbice para admitir que los que respondían pobremente tenían frecuentemente niveles más bajos que los que presentaban los que sí respondían. Hay evidencia de que elevar los niveles plasmáticos de clozapina por encima de 370 ng/mL en pacientes que no responden y que están por debajo de los mismos produce mejoría posterior (Miller, 1996).

En un estudio naturalístico con seguimientos de 2 años y medio realizado sobre una muestra previa se mostró que 12 sobre 14 pacientes que respondieron al tratamiento con clozapina mostraron niveles de 350 ng/mL (Miller, 1994). Para este mismo estudio se observó que 7 pacientes resistentes a tratamiento y con niveles por debajo de 350 ng/mL, un incremento de la dosificación para alcanzar niveles por encima de dicho umbral plasmático se acompañaba de un cambio en la respuesta clínica en 5 de los mismos. En otra muestra de 58 pacientes en tratamiento con clozapina, un nivel plasmático de 420 ng/mL clasificaba de forma óptima a respondedores y no respondedores y lo hacía hacia la 4ª semana de tratamiento (Potkin, 1994). En este estudio se mostraba además que en la semana 12 del tratamiento con clozapina, 73% de aquellos pacientes con niveles bajos en un principio pero que posteriormente se elevaron por encima de 420 ng/mL fueron clasificados como respondedores, en contraste con aquellos que se mantenían con niveles bajos y que sólo alcanzaban en un 29% el estatus de respondedores. En otro estudio con niveles plasmáticos de clozapina durante las primeras 6 semanas de tratamiento, si aquél alcanzaba los 350 ng/mL discriminaba los respondedores y los no respondedores con una sensibilidad del 80% (Kronig, 1995). En otro estudio en los que se evaluaba la respuesta al tratamiento con clozapina en la semana 12 en una muestra con una posología media de 306 mg/día, se encontró que el umbral plasmático que discriminaba respondedores de los no respondedores con un 72% de sensibilidad y un 70% de especificidad era de 350 ng/m (Spina, 2000). Este mismo estudio muestra que niveles plasmáticos por encima de 400 ng/mL hacían declinar la sensibilidad a un 67% mientras la especificidad crecía a un 78%,

lo cual es lógico en pruebas diagnósticas en los que aumenta la capacidad de detección de sujetos no respondedores que sí lo son en dosis mayores. En conclusión, los autores preconizaban el uso de dosis bajas de clozapina y en aquellos pacientes que, a pesar de una buena tolerancia a la clozapina, tuvieran una respuesta sintomática inadecuada, ponían como objetivo alcanzar niveles plasmáticos en un rango de 350-400 ng/mL.

Un estudio metodológicamente riguroso comparaba la respuesta a clozapina en 3 grupos de pacientes randomizados en nivel plasmático bajo, medio y alto de clozapina. (Van der Zwag, 1996). Los pacientes en el nivel intermedio (350 n/mL) se comportaban mejor en términos de respuesta y de efectos secundarios. Otro estudio examinó a 23 pacientes que recibían 900 mg de clozapina (Buckley, 2001). 11 pacientes tenían niveles plasmáticos por debajo de 1.000 ng/mL y 12 por encima. Ambos grupos tenían un nivel de respuesta similar. Este autor manifiesta que dichos datos son consistentes con la proposición según la cual con rangos de dosis habituales no existe ventana terapéutica para la clozapina.

Podemos añadir, sin embargo, que los niveles plasmáticos son generalmente más bajos en pacientes jóvenes, de sexo masculino y fumadores (Haring 1989, Taylor 1997) y que también existen datos que son más bajos en los asiáticos (Ng Ch, 2005). También se han citado otros factores que influyen en los niveles plasmáticos de clozapina como son la ya obvia adherencia del paciente y otros menos citados y que aumentan la concentración plasmática como reacciones inflamatorias (Haack, 2003) y las infecciones respiratorias (De Leon, 2003).

En definitiva, los niveles plasmáticos aportan alguna orientación en relación con la dosis óptima de clozapina para la esquizofrenia. Sin embargo, a pesar de esta posible orientación aún es notorio el decalaje en las posologías medias utilizadas. En un estudio en el que se revisaron 16 ensayos controlados en Europa y Estados Unidos se encontró que la dosis media en Europa era de 283,7 mg/día mientras que en EEUU lo era de 444 mg/día (Fleischhacker, 1994). A pesar de todos estos datos la guía clínica de la APA (2004) señala que "las concentraciones plasmáticas pueden ser de ayuda para establecer el intervalo de administración y....puede conseguirse la eficacia clínica máxima cuando la concentración plasmática de clozapina oscila entre 200 y 400 ng/mL (lo que suele asociarse con dosis de 300-400mg/día)". (Guía APA para el tratamiento esquizofrenia, 2004).

Está ya ampliamente reportado en la literatura aspectos en relación con la prescripción de clozapina en los que se da cuenta de la semivida de la clozapina –12 h- así como las enzimas de metabolización de la clozapina –principalmente CYP1A2, aunque no es el única enzima implicada-. Se sabe a partir de estos elementos que la administración simultánea de fármacos que inhiben las enzimas del citocromo P-450 (cimetidina, cafeína, eritromicina y sobre todo ISRS como fluvoxamina, paroxetina, fluoxetina) pueden llevar a un aumento considerable de la concentración plasmática de clozapina. Por el contrario, los inductores de la CYP1A2 (fenitoína, rifampicina y sobre todo nicotina) pueden reducir considerablemente la concentración plasmática de clozapina. Descartada la utilización conjunta de carbamazepina por el riesgo aumentado de agranulocitosis, se preconiza la utilización conjunta de anticonvulsivantes y especialmente de valproato como prevención de las crisis comiciales que son más frecuentes a partir de concentraciones plasmáticas de 1.000 ng/mL. Estas concentraciones deben ser evitadas por el riesgo anterior y por la aparición de mioclonias. Además, el metabolismo de la clozapina puede llegar a estar comprometido a altas dosis como prueba el incremento del ratio clozapina / norclozapina con niveles plasmáticos elevados lo cual es un índice fiable de saturación (Volpicelli 1993, Guitton 1999).

El estatus tanto desde el punto de vista clínico como de foco investigador de los niveles plasmáticos como predictor de respuesta de la clozapina y de otros antipsicóticos no está claro. A pesar de que en sus inicios hubo algunos resultados esperanzadores la realidad de estos últimos años muestra un descenso en el interés investigador sobre los niveles plasmáticos de la clozapina. Y todavía hay poca evidencia sobre la utilidad de los niveles plasmáticos en la determinación de la respuesta terapéutica de risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona. Quizás esta área puede re-emerger como un foco de

investigación cuando se desarrollen aún más las formas de acción prolongada de los antipsicóticos en administración intramuscular (Hirsch & Weinberger, 2004).

4.7.6. Clozapina: estrategias de potenciación

En este apartado se reproducen algunos de los estudios y propuestas ya referidos en el capítulo precedente consagrado a las estrategias de potenciación con antipsicóticos. En esta ocasión nos ceñiremos a las relacionadas con clozapina siendo el estudio de la potenciación más extendido el ya realizado en un capítulo precedente.

Como ya se refirió previamente estudiaremos medicamentos que no son antipsicóticos en un sentido estricto aunque también son señalados como *antipsicóticos complementarios*.

4.7.6.1. Estabilizadores del humor

4.7.6.1.1. Litio

El uso de litio en pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento se preconizó en estudios aparecidos en los años 70 (Grove 1979; Small 1975). Sin embargo, estudios posteriores tienden a no encontrar el mismo grado de mejoría (Hogarty 1995, Terao 1995, Schulz 1999). Aunque estos últimos pueden estar abiertos a críticas debido a la falta de rigurosos criterios de no respuesta y al pequeño tamaño de la muestra, no podemos derivar de los mismos nada que permita establecer recomendaciones sobre el potencial valor de añadir litio (Conley & Buchanan, 1997). Hay alguna evidencia de que la combinación es más efectiva en pacientes con síntomas afectivos, si bien esto nunca ha sido diseñado con clozapina y sí con otros antipsicóticos por lo que tampoco en este aspecto existen datos de estudios de clozapina más litio en pacientes con trastorno afectivo o esquizoafectivo. Específicamente respecto a algunos informes relacionados con la potenciación de clozapina con litio (Bryois & Ferrero, 1993), otros autores han señalado la ausencia de estudios controlados que examinen esta combinación (Chong & Remington, 2000).

Datos aportados con otros antipsicóticos no han mostrado ninguna significación cuando se compara frente a placebo dicha combinación (Wilson 1993, Schulz 1999).

En lo que respecta a las guías clínicas ya ha sido señalado que en el Consensus Guideline Series (McEvoy, 1999) el litio aparece como fármaco de 3ª línea para el tratamiento de los síntomas positivos persistentes por detrás de otras estrategias como clozapina, combinación de dos antipsicóticos, uso de anticonvulsivantes y TEC. Su uso no se preconiza en caso de persistencia de síntomas negativos en esta misma guía de consenso. A su vez en el Texas Medication Algorithm Project (TMAP, Miller & Chiles, 1999) las estrategias de potenciación son sólo para clozapina y en ellas aparece el litio en 4ª línea de tratamiento por detrás de otros anticonvulsivantes, otros antipsicóticos de 2º generación y otros antipsicóticos de primera generación.

A pesar de estos resultados decepcionantes y debido a que su uso aún se establece en algunas guías como las expuestas arriba y otras más recientes (WFSBP, 2005), esta combinación de potenciación se sigue utilizando. Aunque no es el objeto de este apartado en cuanto a interacciones farmacológicas sí que han sido reportados cuadros de delirium y neurotoxicidad con esta combinación (Lee & Yang, 1999). Este posible riesgo de interacción no se ha dado cuando los niveles plasmáticos de litio se sitúan por debajo de 0,5 mmol/L. Aunque se citen casos de cetoacidosis, mioclonos y agranulocitosis en pacientes que reciben ambos tratamientos la atribución de dichos síntomas a esta combinación es incierta y bien pudieran haber aparecido con monoterapia clozapínica (Chong & Remington, 2000).

4.7.6.1.2. Carbamazepina

No existen estudios de combinación de carbamazepina con clozapina debido a las interacciones que se provocan con esta combinación con un efecto sinérgico en la depleción de serie blanca. Además, el

efecto inductor enzimático que ejerce la carbamazepina requería ya monitorización constante de los niveles plasmáticos de los antipsicóticos pautados en combinación y que fueron señalados en la década de los 80' con anterioridad al estudio pivotal de clozapina (Kane, 1988).

4.7.6.1.3. Valproato

Durante la década de los 90 se observó un aumento del uso hasta tal punto que dobló en número a las prescripciones anteriores de este producto. El mayor porcentaje de incremento de este producto se produjo en los pacientes con esquizofrenia (134% sobre el 200% de incremento global) (Citrome, 2000). A ello no contribuyó el descenso paralelo en aquellos años del uso de litio o carbamazepina. Estos autores señalan que dicho uso estaba fuera de ficha técnica y se sostenía sobre evidencias de carácter anecdótico en la literatura. Deducían que la popularidad de esta sustancia derivaba de la creencia de control de la irritabilidad, hostilidad y la agresividad de estos pacientes. Sin embargo, estudios más exhaustivos no ha corroborado estas precedentes impresiones (Dose, 1998) concluyendo que el efecto sobre la beligerancia hostil en el grupo tratado con valproato podía más bien indicar que tenía propiedades sedativas y por ello efectos sobre la agitación psicomotora y la excitabilidad.

El uso de valproato junto a clozapina ha tenido una función más bien de control sobre los efectos comiciales de esta última. En este sentido ha sido el anticonvulsivante de mayor uso con este fin (Haller & Binder 1990; Kando 1994). Sin embargo, la combinación de clozapina y valproato no está exenta de efectos secundarios. Así han sido señalados sedación, enuresis, así como disfunción hepática (Kando 1994, Wirshing 1997) y neurotoxicidad (Costello & Suppes, 1995). En relación al valproato sódico y la clozapina existe un estudio retrospectivo de 100 pacientes que reciben clozapina (Wilson, 1995). Sobre 20 pacientes que reciben anticonvulsivantes –incluido valproato sódico– los datos de seguimiento muestran una peor funcionalidad respecto a los que reciben únicamente clozapina. La explicación se refiere a aspectos de interacción farmacodinámica y farmacocinética entre estas sustancias. El efecto del valproato en el metabolismo de la clozapina es controvertido. Así como estudios encuentran un pequeño pero significativo incremento de los niveles plasmáticos de clozapina (Centorrino, 1994), en otros se señalan un descenso de los mismos (Longo & Salzman 1995, Chong & Remington 2000).

4.7.6.1.4. Lamotrigina

Es en la guía ya apuntada de la Federación de Sociedades Biológicas de Psiquiatría (WFSBP, 2005) donde aparece Lamotrigina, cuya pauta de 200 mg/día es efectiva en la reducción de los síntomas positivos y los síntomas psicopatológicos generales y en la cual se remite a un estudio aleatorizado y doble ciego controlado (Tiihonen et al, 2003) en esquizofrenia refractaria al tratamiento con clozapina. Este mismo resultado aunque con desaparición del beneficio a largo plazo aparece en otro estudio con las mismas características metodológicas (Kremer, 2004).

Estudios con Lamotrigina en Esquizofrenia Resistente:

Contrariamente a los anteriores anticonvulsivantes los últimos estudios están acrecentando las expectativas de Lamotrigina como estrategia de potenciación en la Esquizofrenia Resistente.

Un ensayo clínico posterior realizado con randomización y doble ciego frente a placebo sobre un total de 51 pacientes y 24 semanas de duración (Zoccali, 2007) replica la superioridad de Lamotrigina frente a placebo en el tratamiento combinado con Clozapina en todas las esferas sintomáticas.

Recientemente ha aparecido publicado una revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia de lamotrigina en la esquizofrenia con resistencia a la clozapina (Tiihonen J et cols, 2009). En el mismo se analiza los resultados de 5 ensayos clínicos randomizados con Lamotrigina y con un total de 161 pacientes que fueron seguidos entre 10 y 24 semanas. Las conclusiones que aporta dicho metanálisis muestra que Lamotrigina constituye una primera línea de potenciación tal como muestran los resultados (RR 0,57, 95% CI 0,25-0,89, p<0,001; OR 0,19, 95% CI 0,09-0,43, p<0,001; NNT 4, 95% CI 3-6). Además se muestra

que dicha capacidad no lo es sólo para los síntomas positivos sino que incluye a los síntomas negativos. (RR 0,34, 95% CI 0,02-0,65 para síntomas positivos, RR 0,43, 95% CI 0,11-0,75 para síntomas negativos). Este meta-análisis concluye por último que no parece que la evidencia recomiende su uso rutinario en otros antipsicóticos diferentes de la Clozapina.

4.7.6.1.5. Topiramato

El topiramato ha sido más bien utilizado en combinación con clozapina a efectos de limitar el aumento de peso provocado por esta última (Dursun, 2000). Existe, sin embargo, un estudio de adición de topiramato en esquizofrenia resistente a tratamiento. En este estudio los 26 pacientes evaluados reciben tratamiento antipsicótico con diversas sustancias entre las que se incluye clozapina. Los resultados son expuestos con carácter general y por el tamaño de la muestra difícilmente pudiera establecerse diferencia significativa entre los mismos y por lo tanto no pueden alcanzar más allá de un carácter preliminar. Se hipotetiza sobre el efecto antiglutamatérgico de esta sustancia y su acción sobre la excesiva neurotransmisión glutamatérgica como factor contribuyente a los síntomas psicopatológicos generales de la esquizofrenia.

4.7.6.2. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas han sido utilizadas para el tratamiento de la agitación, la irritabilidad y la ansiedad en la psicosis. Aunque hay una sustancial literatura que examina la eficacia del uso concomitante de benzodiazepinas con los antipsicóticos de primera generación, no existen estudios que hayan examinado esta cuestión con clozapina. Datos extraídos de diversas fuentes señalan el alto porcentaje de pacientes que reciben ambos tratamientos llegando a situarse alrededor de un 11% de los 15.311 pacientes que recibieron en EEUU clozapina durante los 18 meses tras su aprobación (Faisal 1997, Chong & Remington 2000).

Se señala que debido a datos sobre desenlaces fatales tras disregulación ortostática y cardiorrespiratoria la estrategia de añadir benzodiazepinas a un régimen previo con clozapina debe realizarse con cautela (Chong & Remington, 2000).

4.7.6.3 Antidepresivos

Cuando los nuevos ISRS fueron aprobados, sus efectos sobre los síntomas negativos cuando se añadían a los tratamientos antipsicóticos convencionales fueron examinados (Goff 1991, Silver 1992). Evins y Goff mostraron una importante mejoría en estudios controlados frente a placebo de fluvoxamina y fluoxetina (Evins & Goff, 1996). Sin embargo, en un riguroso estudio se examinó la respuesta a tratamiento medido con el SANS, BPRS y HAM-D durante un ensayo randomizado doble ciego entre monoterapia con clozapina y potenciación de la misma con fluoxetina. No se halló ninguna diferencia en la eficacia entre los dos grupos (Buchanan, 1996).

Desde entonces otros grupos han examinado el impacto de otros ISRS añadidos a la clozapina para observar sus efectos clínicos y farmacocinéticos. El hecho de que fluoxetina puede tener un impacto sobre la clozapina y sus metabolitos ha sido ampliamente referido sin que al parecer existan los mismos efectos farmacocinéticos para la sertralina (Spina, 1998).

Otro elemento que liga al grupo de los ISRS con la clozapina es el relativo a la posibilidad de que los síntomas obsesivo compulsivos puedan aumentar durante el tratamiento con clozapina (Baker, 1992).

Es obvio que existe un interés creciente en mostrar la refractariedad de los síntomas negativos y cognitivos como un elemento importante en el concepto de pacientes resistentes a tratamiento. En ese sentido, los síntomas negativos de esquizofrenia y el síndrome deficitario constituyen un desafío para la consecución de nuevas metas y dianas terapéuticas. Por el momento la estrategia de potenciación o simplemente de tratamiento con antidepresivos ha dado un resultado más bien discreto para este objetivo terapéutico.

4.7.6.4. Fármacos glutamatérgicos

Basándose en la posibilidad de que la fenciclidina es capaz de inducir la aparición de una psicosis orgánica bloqueando receptores NMDA glutamatérgicos, se ha postulado la utilización de fármacos glutamatérgicos en el tratamiento de la esquizofrenia.

Existen 5 estudios en los que 4 muestran efectos positivos de la glicina sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia (Javitt 1994, Heresco-levy 1996, Javitt 2001, Heresco-levy 1999) y uno en el que la glicina no produjo ningún cambio considerable en los síntomas (Evins, 2000). Dados los buenos resultados, se han desarrollado diversos estudios cuyo objetivo consistía en evaluar el efecto de adición de estos compuestos a un tratamiento previo con clozapina en pacientes refractarios a tratamiento. Sin embargo, los resultados no son óptimos por no decir desalentadores en el sentido de un empeoramiento de los síntomas negativos (Goff 1999, Potkin 1999).

En el caso de la d-cicloserina ésta habría mostrado eficacia disminuyendo síntomas positivos y negativos cuando se añadía al tratamiento con risperidona o con antipsicótico de primera generación (Tsai, 1998). Sin embargo, esta eficacia no se mostraba cuando la d-cicloserina se añadía como tratamiento coadyuvante a la clozapina en un estudio posterior del mismo autor y también con aleatorizado y doble ciego (Tsai, 1999). Podíamos decir que las pruebas con fármacos glutamatérgicos son alentadoras o que al menos existe una cierta evidencia científica para admitir dichos tratamientos como coterapia de los antipsicóticos excepto clozapina.

4.7.6.5. Bibliografía

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1.686-1.696.
2. Amsler HA, Teerenhovi L, Barth E, Harjula K, Vuopio P. Agranulocytosis in patients treated with clozapine: a study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand*. 1977; 56:241-248.
3. Baker RW, Chengappa KN, Baird JW, Steingard S, Christ MA, Schooler NR. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53(12):439-42.
4. Baldessarini RJ, Frankenburg R. Clozapine: a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med*. 1991; 324: 746-754.
5. Baldessarini RJ, Viguera AC. Medication removal and research in psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55(3):281-3.
6. Banov MD, Tohen M, Friedberg J. High risk of eosinophilia in women treated with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54: 466-499.
7. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, Baumann P. On Behalf of The risperidone study group. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:499-504.
8. Brambilla P, Barale F, Caverzasi E, Tognoni G, Babui C. Clozapine-treated subjects with treatment-resistant schizophrenia: a systematic review of experimental and observational studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17:189-195.
9. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, Carpenter WT. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151:20-26.
10. Bryois C, Ferrero F. Clinical observation of 11 patients under clozapine-lithium association. *Eur Psychiatry*. 1993; 8(4): 213-218.
11. Buchanan RW. Clozapine: Efficacy and Safety. *Schizophr Bull*. 1995; 21(4): 579-591.
12. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant N, Ball P & Breier A. Fluoxetine augmentation of clo-

- zapina treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996; 153: 1.625-1.627.
13. Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT Jr. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(6):751-60.
 14. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull*. 2001; 27(4):615-628.
 15. Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW, Breier A, Tamminga CA. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 827-832.
 16. Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando JC, Frankenburg FR, et al. Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: Effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(1): 123-125.
 17. Chakos M, Lieberman Joffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second generation antipsychotics in patients with treatment resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:518-526.
 18. Chatterton R. Eosinophilia after commencement of clozapine treatment. *Aust NZ J Psychiatry*. 1997; 31: 874-876.
 19. Chong SA, Remington G. Clozapine augmentation: safety and efficacy. *Schizophr Bull*. 2000; 26(2):421-440.
 20. Citrome L, Levine J, Allingham B. Changes in use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998. *Psychiatric Serv*. 2000; 51(5): 634-638.
 21. Citrome L, Volavka J, Czobor P, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2001; 52: 1.510-1.514.
 22. Cohen BM, Keck PE, Satlin A, Cole JO. Prevalence and severity of akathisia in patients on clozapine. *Biological Psychiatry*. 1991; 29: 1.215-1.219.
 23. Conley RR, Carpenter WT, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry*. 1997 Sep; 154(9):1.243-1.247.
 24. Copp PJ, Lament R, Tennent TG. Amitriptyline in clozapine induced sialorrhea (letter). *Br J Psychiatry*. 1991; 159: 166.
 26. Corrigan FM, McDonald S, Reynolds GP. Clozapine-induced hypersalivation and the alpha 2 adrenoceptor (letter). *Br J Psychiatry*. 1995; 167: 412.
 27. Costello LE, Suppes T. A clinically significant interaction between clozapine and valproate. *J Clin Psychopharmacol*. 1995; 15(2):139-41.
 28. Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *Br Med J*. 2001; 322: 1.207-1.209.
 29. Davis J, Barter J, Kane JM. Antipsychotic drugs. In: *Comprehensive textbook of Psychiatry*, Vol. 5. (eds H.I. Kaplan & B.J. Sadock). Williams and Wilkins; Baltimore; 1989. p.1.591-1.626.
 30. De Leon J et al. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 1.059-63.
 31. Devinsky O, Honingfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology*. 1991; 41: 369-371.
 32. Dose M, Hellweg R, Yassouridis A, Theison M, Emrich HM. 1998.
 33. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry*. 1998 Jul; 31(4): 122-125.
 34. Dursun SM, Devarajan S. Clozapine weight gain, plus topiramate weight loss. *Can J*

- Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie. 2000; 45(2):198.
35. Ereshefsky MD, Watanabe MD, Tran-Johnson TK. Clozapine: an atypical antipsychotic agent. *Clin Pharm*. 1989; 8: 691-709.
 36. Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull*. 1996; 32: 683-697.
 37. Evins AE, Goff DC. Adjunctive antidepressant drug therapies in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *CNS Drugs*. 1996 Aug; 6(2): 130-147.
 38. Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli R, Goff DC. Placebo controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:826-828.
 39. Faisal I, Lindenmayer JP, Taintor Z, Cancro R. Clozapine-benzodiazepine interactions. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(12):547-8.
 40. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 2: Long Term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2006; 7(1): 5-40.
 41. Fleischhacker WW, Hummer M, Kurtz M et al. Clozapine dose in the United States and Europe: implications for Therapeutic and adverse effects. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55 (suppl B): 78-81.
 42. Grabowski J. Clonidine treatment of clozapine induced hypersalivation (letter). *J Clin Psychopharmacol*. 1992; 12: 69-70.
 43. Gerlach J, Lublin H, Peacock L. Extrapiramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics, special focus on clozapine and D1 and D2 dopamine antagonists. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 14 (Suppl. 3): 35-39.
 44. Goff DC, Brotman AW, McCormick S, Waites M et al. Addition of fluoxetine to treatment of schizophrenic patients": Reply. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(2): 275-276.
 45. Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 512-514.
 46. Greenwood-Smith C. Serum clozapine levels: review of their clinical utility. *J Psychopharmacol*. 2003; 17: 234-238.
 47. Grove GA, Crayton JW, Klass DB, Evans H, Strizich M. Lithium in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1979; 136:454-5.
 48. Guitton C, Kinowski, Abbar M, Chabrand P, Bressolle F. Clozapine and metabolite concentrations during treatment of patients with chronic schizophrenia. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39: 721-728.
 49. Haack MJ et al. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur neuropsychopharmacol*. 2003; 13: 381-385.
 50. Haller E, Binder RL. Clozapine and seizures. *Am J Psychiatry*. 1990; 147(8): 1.069-1.071.
 51. Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age *Psychopharmacology*. 1989; 99 Suppl: S38-S40.
 52. Haring C, Fleischhacker WW, Schett P, Humpel C, Barnas C, Saria A. Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 1.471-1.475.
 53. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol*. 1993; 13: 383-390.
 54. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Horowitz A, Kelly D. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1996; 169: 610-617.

55. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 29–36.
56. Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF, DiBarry AL, Bartone P, Cooley S, Hammill K, Carter M, Munitz MR, Perel J. *Pharmacotherapy Psychiatry*. 1995; 52: 29–41.
57. Hinkes R, Quesada TV, Currier MV, Gonzalez Blanco M. Aspiration pneumonia possibly secondary to clozapine-induced sialorrea (letter). *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16: 462-463.
58. Hirsch S, Weinberger D. *Schizophrenia 2th edition*. (Ed Blackwell Science). 2003.
59. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Eschein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years experience with the Clozaril national registry. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 Suppl. 3: 3-7.
60. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2003; 15:33-48.
61. Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1.234–1.236.
62. Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley AM, Bark N, Park M, Lindenmayer JP, Suckow R, Zukin SR. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001; 4: 385–391.
63. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorrino F. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(6): 255-7.
64. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, and the clozaril collaborative study group Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with clozapine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 789-796.
65. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (Suppl 12): 5-19.
66. Keefe R, Silva S, Perkins D. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999; 25: 201-222.
67. Kellner M, Wiedermann K, Krieg JC, Berg PA. Toxic hepatitis by clozapine treatment (letter). *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 985-986.
68. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*. 1999; 354 (9.193): 1.841-5.
69. Klein DF, Davis JM. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1969.
70. Kontaxakis V P, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK. Randomized controlled augmentation trials in clozapine resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur Psychiatry*. 2005; 20: 409-415.
71. Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blararu M, Javitt DC et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(6): 441-6.
72. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, Kane JM, Lieberman JA. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 179-182.
73. Krupp P, Barnes P. Leponex-associated granulocytopenia: a review of the situation. *Psychopharmacology*. 1989; 99 (Suppl.): 118-121.
74. Kurz M, Hummer M, Oberbauer H et al. Extrapyramidal side effects of clozapine and

- haloperidol. *Psychopharmacology*. 1995; 118: 52-56.
75. Lee SH, Yang YY. Reversible neurotoxicity induced by a combination of clozapine and lithium: a case report. *Chung Hua i Hsueh Tsa Chih - Chin Med J*. 1999; 62(3): 184-7.
 76. Lieberman JA, Kane JM, Jhons CA. Clozapine: Guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50: 329-338.
 77. Lieberman JA, Yunis J, Egea E et al. HLA-B38, DR4, DQW 3 and clozapine-induced agranulocytosis in jewish patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 945-948.
 78. Lieberman JA, Saffeman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A, Kronig M, Bookstein P, Kane JM. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1.744-1.752.
 79. Lieberman JA. Maximizing clozapine therapy: managing side effects. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (suppl 3): 38-43.
 80. Lindenmayer JP, Gochowski S, Mabusat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six month trial in treatment-refractory schizophrenic. *J Clin Psychopharmacol*. 1994; 14: 201-204.
 81. Llorca PM, Lancon C, Disdier B, Farisse J, Sapin C, Auquier P. Effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia: clinical response and plasma concentrations. *J Psychiatry Neurosci*. 2002; 27 (1): 30-7.
 82. Llorca PM, Pere JJ. Leponex 10 ans après- Une revue Clinique L'Encephale. 2004; XXX: 474-91.
 83. Longo LP, Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(4): 650.
 84. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, Lieberman J, Schooler NR. The Mount Sinai Conference on the Pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2002; 28(1): 5-16.
 85. McEvoy y cols. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 Suppl 11: 3-80.
 86. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RSE, Davis CE, Severe J, Hsiao JK, for the CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 600-610.
 87. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I Preliminary Report. *Psychopharmacology (Berlin)*. 1989; 99 Suppl: S68-72.
 88. Metzger HY. The effect of clozapine and other atypical antipsychotic drugs on negative symptoms. In Marneros A, Andreasen NC, Tsuang MT eds, *negative versus Positive schizophrenia* (Springer-Verlag: Heidelberg 1991). 1991; 365-75.
 89. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull*. 1992; 18: 515-542.
 90. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1999; 25: 233-255.
 91. Meltzer HY & Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenics: impact on risk benefit assessment. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 183-190.
 92. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura C, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S, for the InerSePT Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. International suicide prevention trial (InterSePT) *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 82-91.
 93. Meyer JM [Ed], Nasrallah HA [Ed]. *Medical illness and schizophrenia* (2nd ed.). xvi, 455 pp.

- Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc. US; 2009. p.169-202.
94. Miller DD, Pery PJ, Cardoret RJ, Andreasen NC. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment refractory schizophrenics. *Compr Psychiatry*. 1994; 35: 8-15.
 95. Miller DD, Fleming F, Holman TL y cols. Plasma Clozapine concentrations as a predictor of clozapine response: a follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 1994; 61(suppl 8): 14-19.
 96. Miller DD. The clinical use of clozapine plasma concentrations in the management of treatment-refractory schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry*. 1996; 8: 99-109.
 97. Moore TA and the group for the Texas Medication Algorithm project (TMAP). Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia: 2006 Update. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1.751-1.762.
 98. Moncrieff J. Clozapine v conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry*. 2003; 183: 161-166.
 99. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP, Loo H, Gourion D. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultrasensitive schizophrenia. *Clin neuropharmacol*. 2006; 29: 28-33.
 100. Mukherjee S, Decina P, Boccola V, Saraceni F & Scapicchio P. Diabetes mellitus in schizophrenia patients. *Compr Psychiatry*. 1996; 37: 68-73.
 101. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). Guide nº 82. 2009 March.
 102. Ng CH et al. An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005; 20:163-168.
 103. Pickar D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutierrez R and Rapaport MH. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. Section on Clinical Studies, National Institute of Mental Health, Bethesda, Md. 20892. 1992.
 104. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 231-235.
 105. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull*. 2001; 35: 19-29.
 106. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(1): 145-7.
 107. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55 (9 suppl B): 133-136.
 108. Rosenheck R, Cramer J, Xu W et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalised patients with refractory schizophrenia. *N Eng J Med*. 1997; 337: 809-815.
 109. Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J, Charney D and the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. Impact of Clozapine on Negative Symptoms and on the Deficit Syndrome in Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 88-93.
 110. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex and metabolic activity on plasma concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24: 70-78.

111. Schulz SC, Thompson PA, Jacobs M, Ninan PT, Robinson D, Weiden PJ, Yadalam K, Glick ID, Odbert CL. Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 366–372.
112. Sernyak MJ, Desai R, Stolat M, Rosenheck R. Impact of clozapine on completed suicide. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 931-937.
113. Silver H, Nassar A. Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 1992; 31(7): 698-704.
114. Small JG, Kellams JL, Milstein V, Moore J. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1975; 132(12): 1.315-1.317.
115. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Fabrazzo M, Monteleone P, Maj M, Perucca E, Caputi AP. Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 May; 13(3): 141-145.
116. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, Ventimiglia A, Peruca E. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology*. 2000; 148: 83-89.
117. Spivak B, Shabash E, Sheitman B, Weizman A, Mester R. (The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, no randomized, 6 month study. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 755-760.
118. Tandon R, Goldman R, De Quardo JR et al. Positive and negative symptoms covary during clozapine treatment in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1993; 27: 341-347.
119. Taylor D. Pharmacokinetic interactions involving clozapine. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 109-112.
120. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Ohtsubo Y, Yamamoto S, Zamami M, Okada M. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand*. 1995; 92: 220–224.
121. Tiihonen J, Paanila J. Eosinophilia associated with clozapine. *Lancet*. 1992; 399: 488.
122. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, Toivonen P, Wahlbeck K, Putkonen A. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(11): 1.241-8.
123. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *Lancet*. 2009 Aug 22; 374 (9.690): 620-7.
124. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ, and the Lilly resistant schizophrenia study group. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol psychiatry*. 2001; 49: 52-63.
125. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-Serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998; 44: 1.081–1.089.
126. Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle JT. D-Serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 1.822–1.825.
127. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials *Schizophrenia Research*. 2002; 56:1-10.

128. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Nuevos antipsicóticos atípicos versus clozapina para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2007; Núm 4.
129. Umbricht D, Kane JM. Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophr Bull.* 1996; 22: 475-483.
130. Van der Zwagg C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges *Am J Psychiatry.* 1996; 153: 1579-1584.
131. Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC. Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull.* 1991; 17: 197-216.
132. Volavka J. The effects of clozapina on aggression and substance use in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60 (Supl 12): 43-46.
133. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, Olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 255-262.
134. Volpicelli SA et al. Determination of clozapina, norclozapine, and clozapina-N-oxide in serum by liquid chromatography. *Clin Chem.* 1993; 39: 1.656-9.
135. Wahlbeck K, Cheine MV, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 2. Art. No.: CD000059. DOI: 10.1002/14651858.CD000059. 1997
136. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 990-999.
137. Warner JP, Harvey CA, Barnes TRE. Clozapine and urinary incontinence. *Int Clin Psychopharmacol.* 1994; 9: 207-209.
138. Welch J, Manschreck T, Redmond D. Clozapine-induced seizures and EEG changes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994; 6: 250-256.
139. Wilson WH. Do anticonvulsants hinder clozapine treatment? *Biol Psychiatry.* 1995; 37(2): 132-133.
140. Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacol.* 1993; 111(3): 359-66.
141. Wirshing WC, Phelan CK, Van Putten T, Marder SR & Engel J. Effects of clozapina on treatment-resistant akathisia and concomitant tardive dyskinesia. *J Clinical Psychopharmacol.* 1990; 10: 371-373.
142. Wirshing WCMD, Ames DMD, Bisheff SBS, Pierre JMMD, Mendoza ABA, Sun ABS. *J Clin Psychopharmacol.* 1997; 17(2): 120-121.
143. Wirshing D, Spellberg B, Erhart S, Marder S, Wirshing W. Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 778-783.
144. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60: 358-363.
145. Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ, Zhai YM, Li WB, Cai ZJ, Tan QR, Wang CY. Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006; 83: 201-210.
146. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Mico U, Spina E, Meduri M. The effect of lamotrigina augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenia patients. A double blind, placebo controlled study. *Schizophr Res.* 2007; 93(1-3): 109-116.

4.8. TEC EN LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

A pesar de ser un tratamiento que inicialmente estaba dirigido a la Esquizofrenia, hoy en día su uso no es generalizado en los países desarrollados (Small 1985, Khan 1993). Varios estudios demuestran su eficacia en el tratamiento de los trastornos depresivos (Scott 1995, APA 2006, UK ECT Group 2003). Existe una marcada falta de consenso entre los expertos y médicos con respecto a la eficacia de la TEC utilizada en la Esquizofrenia (Salzman 1980, Fink 1996, Johns 1995, Kruger 1995). En muchos países en vías de desarrollo, donde la TEC está disponible y es de bajo costo, la esquizofrenia sigue siendo una indicación para el uso de la TEC (Agarwal 1992).

Según la APA (American Psychiatric Association Comité on Electroconvulsive Therapy, en su Task Force Report, 2001) recomienda el uso de la TEC en las personas con esquizofrenia en los siguientes casos:

- Exacerbaciones psicóticas de inicio abrupto o reciente
- Esquizofrenia catatónica
- Existen antecedentes de una respuesta favorable a la TEC
- Trastorno Esquizofreniforme
- Trastorno Esquizoafectivo

Sin embargo, en la Guía para el tratamiento de pacientes con Esquizofrenia (APA, 2006), sugiere que se observaron mayores efectos favorables de la TEC en pacientes que manifestaron síntomas positivos, una enfermedad o unos episodios más breves, o menos rasgos premórbidos de personalidad paranoide o esquizoide (APA, 2006). Concluye también que son insuficientes las pruebas sobre las que se sostiene el postulado de que la TEC es más favorable cuando existen síntomas del estado de ánimo o un diagnóstico de trastorno esquizoafectivo.

En esta guía se menciona también que, a pesar de que estudios más recientes confirmen que la TEC produce efectos favorables en pacientes esquizofrénicos con rasgos catatónicos notables y no respondedores a lorazepam, no existen pruebas significativas de este hecho, debido a que estos estudios son, en su gran mayoría, series de casos o ensayos abiertos en los que además están incluidos pacientes con diagnósticos de trastorno del estado de ánimo.

Según el Royal College 1995, considera el TEC en Esquizofrenia con síntomas:

- Positivos
- Afectivos
- Catatónicos

La NICE (2003) no recomienda el uso general de la TEC para las personas con Esquizofrenia, aunque sí considera la Catatonía como indicación.

En la revisión de Tharyan P. y Adams CE (Cochrane Database of Systematic Reviews 2005) critican el hecho de que la afirmación realizada por diversas entidades (APA 1990, APA 2001, Kruger 1995, Lock 1995a, NICE 2003) acerca de que la catatonía es una indicación importante para la TEC en personas con esquizofrenia, se base en datos de un único ensayo de sólo 14 participantes, de los cuales 8 recibieron TEC y 4 debieron continuar con la TEC después del período del ensayo.

Una serie de ensayos (Chanpattana 1999, Chanpattana 2000, May 1968, Taylor 1980, Brandon 1985, Abraham 1987, Wu 1989) evidenciaron un efecto beneficioso de la TEC sobre los síntomas positivos. El ensayo de Chanpattana 1999 que incluyó personas con esquizofrenia resistente al tratamiento proporcionó datos acerca de grupos de síntomas en la BPRS. Evidenció reducciones significativas de los síntomas positivos y negativos, así como de los síntomas depresivos y agresivos.

4.8.1. Contraindicaciones y efectos secundarios

No existen contraindicaciones absolutas para el TEC (APA, 2006). El infarto de miocardio reciente, algunas arritmias cardíacas y las lesiones intracraneales que ocupan espacio son factores que pueden incrementar el riesgo e indican la necesidad de tomar precauciones y de realizar una interconsulta (APA, 2006). Identificación, tratamiento y monitorización de los factores de riesgo que deben ser realizadas antes, durante y después del tratamiento con TEC, así como informar de los riesgos asociados a la anestesia (NICE, 2003). Los índices de morbilidad y mortalidad de la TEC son más elevados con la presencia previa de una enfermedad pulmonar grave y con un mayor riesgo anestésico (grado 4 ó 5 de la clasificación de la ASA) (APA, 2006).

En cuanto a los efectos secundarios de la TEC, un estudio reciente (Punk-Olsen y cols, 2007) de cohortes retrospectivo basado en registros hospitalares, con $n=6519$, concluye que los pacientes que recibieron TEC presentaron menor índice de mortalidad por causas naturales ($RR=0,82$, $95\%CI$ 0,74-0,90) que aquellos que no lo recibieron, pero sí un índice más elevado de suicidio ($RR=1,20$, $95\%CI$ 0,99-1,47), fundamentalmente durante los 7 primeros días después de la última sesión de TEC ($RR=4,82$, $95\%CI$ 2,12-10,95). Incluye pacientes con diversos diagnósticos psiquiátricos aparte de Esquizofrenia.

Los efectos secundarios descritos de la TEC (APA, 2006) son:

- Cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial) que, generalmente son benignos y de remisión espontánea.
- Cefalea, dolor muscular generalizado y náuseas y/o vómitos. Efectos que generalmente desaparecen de forma espontánea o con medicación analgésica o antiemética.
- Cognitivos, en los que existe una mayor variación individual en cuanto a alcance e intensidad. Deterioro cognitivo que afecta fundamentalmente a la memoria de hechos recientes y memoria visual al final del ciclo de tratamiento. Pruebas limitadas indican que las funciones cognitivas se normalizan a medio plazo después de los ciclos de TEC (Tharyan P y Adams CE, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005).

4.8.2. Estudios de eficacia de la tec en esquizofrenia

En un Metanálisis reciente realizado por Tharyan P y Adams CE (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007) compararon la TEC con placebo, la "TEC simulada", con intervenciones no farmacológicas, con antipsicóticos, y diferentes esquemas y métodos de administración de la TEC en personas con Esquizofrenia y otros trastornos mentales severos. Los objetivos eran determinar si la TEC produce beneficios clínicamente significativos con respecto a la mejoría global, la hospitalización, los cambios en el estado mental, la conducta y el funcionamiento en personas con Esquizofrenia, y si las variaciones en la administración práctica de la TEC influyen sobre el resultado.

Este Metanálisis incluye 26 estudios agrupando un total de 1.485 participantes, de los cuales, 798 fueron tratados con TEC. Considera 6 ensayos que entran en la categoría A (adecuada randomización) y 20 en la categoría B (dudosa randomización). Quince de los 26 ensayos se describieron como doble ciego. Hubo una variación considerable entre los ensayos en: el perfil clínico y demográfico de los participantes (8 países, de los cuales el mayor número de estudios procede de la India-11-); los criterios utilizados para establecer el diagnóstico de Esquizofrenia (criterios diagnósticos: ICD9, ICD10, DSM III-R, DSM IV, criterios Feighners, etc...); métodos de administración de la TEC (13 ensayos con TEC modificada y 7 ensayos con TEC no modificada); comparaciones y medidas de resultado utilizadas; la duración del seguimiento y los tratamientos utilizados durante el mismo.

Los datos combinados de 10 ensayos indicaron que el tratamiento con TEC tuvo probabilidades significativamente mayores de producir una mejoría clínica global al final del ciclo que el placebo/TEC simulada ($n=392$; $RR: 0,71$; IC corregido: 0,59 a 0,86; $NNT: 6$; $IC: 4$ a 12), así como resulta en menos recaídas en el

corto plazo que la TEC simulada (n=47; RR corregido: 0,26; IC: 0,03 a 2,2) y en una mayor probabilidad de recibir alta hospitalaria (n=98; RR corregido:0,59; IC: 0,34 a 1,01), aunque los datos en que se basan estos resultados son limitados. La ventaja moderada de la TEC sobre la TEC simulada fue nuevamente evidente cuando se evaluó la mejoría sintomática con datos limitados de las puntuaciones BPRS al final del ciclo de TEC (n=52; DMP: -4,72; IC: -8,87 a -0,57). Esta ventaja se mantuvo en el corto plazo (seis semanas) después del ciclo de tratamiento (n=52; DMP: -6,38; IC: -10,74 a -2,02). No existen pruebas de que esta ventaja temprana de la TEC se mantenga a medio o largo plazo.

14 Ensayos Clínicos Aleatorizados demostraron que los pacientes tratados con TEC no abandonaron el tratamiento antes que aquellos tratados con TEC simulada (n=495, RR corregido: 0,71; IC: 0,33 a 1,52; T cuadrado 0%).

Este Metanálisis observó que cuando se compara la TEC administrada sin antipsicóticos con el tratamiento con antipsicóticos solos (n=443, 10 Ensayos Clínicos Aleatorizados), los resultados favorecen firmemente el grupo de medicación (n=175; 3 Ensayos Clínicos Aleatorizados; RR corregido: 2,18; IC: 1,3 a 3,6; I cuadrado: 3,6%), incluso a corto plazo.

Los resultados de 2 Ensayos Clínicos favorecen también los fármacos antipsicóticos sobre la TEC con respecto al número de pacientes dado de alta después del tratamiento (n=135; RR corregido: 1,98; IC: 0,97 a 4 I cuadrado: 43,7%).

Pruebas limitadas (1 Ensayo Clínico) sugieren que la TEC combinada con fármacos antipsicóticos resulta en una mayor mejoría del estado mental que con fármacos antipsicóticos solos (n=40, DMP, BPRS -3,9; IC: -2,28 a -5,52).

Sin embargo, cuando se agregó la TEC Periódica a los fármacos antipsicóticos, la combinación fue claramente superior a los antipsicóticos solos (n=30, GAF: 19,06; IC: 9,65 a 28,47) o a la TEC Periódica sola (n=30; DMP: -20,30; IC: -11,48 a -29,12).

2 ECA demostraron que la TEC unilateral y la TEC bilateral son igualmente eficaces en cuanto a la mejoría global (n=78; RR corregido: 0,79; IC: 0,45 a 1,39).

Los resultados de 3 ECA (n=118) tampoco demostraron diferencias significativas en cuanto a cambios en el estado mental o las funciones cognitivas durante el ciclo de TEC y a medio plazo. Sin embargo, otro Ensayo Clínico Aleatorizado indicó que la memoria visual podría deteriorarse después de la administración de TEC comparada con la TEC simulada (n=24, DMP: 14,0; IC: -23 a -5); los resultados de las pruebas de memoria verbal fueron contradictorios.

1 ECA (Baker, 1960) demostró ventaja significativa de 20 tratamientos sobre 12 para la mejoría global al final del ciclo de TEC (n=43; RR corregido: 2,53; IC: 1,13 a 5,66). No utilizó la administración simultánea de antipsicóticos.

Este metanálisis concluye que no existen pruebas claras que apoyen o rechacen el uso de la TEC para subgrupos específicos de Esquizofrenia. Cuestiona (como ya se ha mencionado anteriormente), la frecuente afirmación de que la catatonia es una indicación importante para la TEC en personas con esquizofrenia ya que ésta está basada en un estudio cuyos datos son limitados (n=14) y asimétricos (Girish, 2003). Ninguno de los ensayos identificados evaluó los efectos de la TEC en personas con exacerbaciones postparto de esquizofrenia.

Los autores de este metanálisis señalan que 7 de los Ensayos Clínicos que favorecieron la TEC (Chanpattana 1999a, Chanpattana 2000, May 1968, Taylor 1980, Brandon 1985, Abraham 1987, Wu, 1989) informaron del efecto beneficioso sobre los síntomas positivos.

Painuly N y Chakrabarti S,(2006), publican conjuntamente, una revisión abierta y un metanálisis sobre el uso combinado de TEC y antipsicóticos en el tratamiento de la fase aguda de pacientes con Esquizofrenia.

Reúnen 11 estudios (n=651) para la revisión y 4 Ensayos Controlados (n=113) para el metanálisis. Los autores refieren que por dificultades metodológicas las evidencias no son concluyentes. Los resultados de la revisión sugieren que la combinación de TEC y antipsicóticos es más efectiva que el uso de antipsicóticos solos en las primeras semanas de tratamiento de la esquizofrenia. Los resultados del Metanálisis apuntan a una diferencia de 5 puntos en la escala BPRS a favor de la combinación ECT-antipsicóticos en las primeras 4-5 semanas de tratamiento (tamaño medio del efecto ponderado, 4,89; 95% IC 0,50-9,38).

Una revisión anterior (Braga RJ y Petrides G, 2005) estudia el uso combinado de la TEC y antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia. Reúne 42 publicaciones (n=1.371), 11 de éstas son Ensayos Controlados, de los cuales 8 son doble-ciego. La conclusión a la que llegan es que la combinación de la TEC y la clozapina es una estrategia segura y eficaz en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, especialmente aquellos con refractariedad a los tratamientos convencionales. De cualquier modo, los autores de esta revisión señalan que estos resultados no son concluyentes debido a las limitaciones de tamaño y datos proporcionados por la investigación (Ver Tablas 7-1, 7-2. Anexo 1).

4.8.3. Eficacia de la tec en esquizofrenia refractaria

Chanpattana 1999, Chanpattana 2000 y Goswami 2001 incluyeron personas con Esquizofrenia resistente al tratamiento que cumplían con los criterios modificados para la Esquizofrenia resistente al tratamiento (Kane, 1988). Otros tres ensayos (Agarwal, 1985; Baker, 1960 y Taylor, 1980) también incluyeron participantes que no habían respondido a los antipsicóticos, aunque no está claro cuantos cumplirían con los criterios de Kane.

Havaki-Kontaxaki y cols, (2006) realizan una revisión global sobre la co-administración de clozapina y TEC en Esquizofrenia resistente al tratamiento. Reúnen así 1 Ensayo clínico abierto y 6 estudios de caso obteniendo una muestra reducida (n=22, siendo 21 pacientes con esquizofrenia y uno con esquizoafectiva). Estos autores concluyen que existe una evidencia preliminar de la seguridad de administrar conjuntamente la CLZ y la TEC en los pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos resistentes a la clozapina. La combinación de ambos tratamientos demostró ser efectiva por lo menos a corto plazo, en la mayoría de estos pacientes (72,7%). Sin embargo, dificultades metodológicas como es el reducido tamaño de la muestra, limitan el impacto de la evidencia.

1 Ensayo clínico controlado randomizado realizado por Chanpattana y cols, (1999), compara la eficacia de la TEC periódica sola (TECP), la TEC periódica (TECP) agregada a flupentixol y tratamiento solo con flupentixol en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento. (TEC Periódica consiste en la utilización de un "período de estabilización" después de obtener la remisión con ciclos de TEC. Este período consiste en TEC adicional espaciada a intervalos más prolongados durante tres semanas para consolidar la remisión). Cuando se comparó la TECP con los antipsicóticos, los resultados al final del ensayo de seis meses medidos en la escala GAF fueron equívocos (n=30, 1 ECA, DM: -1,24; IC: -6,4 a 3,9). Sin embargo, cuando se agregó TECP a los fármacos antipsicóticos, la combinación fue claramente superior al uso de antipsicóticos solos (n=30, DMP:19,1; IC:9,7 a 28,5) o la TECP sola (n=30; DMP: -20,3; IC:-11,5 a 29,1). Números iguales de personas (14 de 15) tratadas con TECP sola o antipsicóticos presentaron recaídas durante el período de ensayo de 6 meses. Sin embargo, el agregado de TECP a los fármacos antipsicóticos fue claramente beneficioso para reducir las recaídas en comparación con los antipsicóticos solos o la TECP sola (n=30; RR corregido: 0,43; IC: 0,23 a 0,81; NNT: 2; IC: 1,5 a 2,5). De la misma forma, a los 6 meses, la TECP no fue mejor que el tratamiento con fármacos antipsicóticos para reducir las puntuaciones BPRS, aunque la combinación de TECP y antipsicóticos fue superior a la TECP sola (n=30, DMP: 18,6; IC: 8,6 a 27,6) o los antipsicóticos solos (n=30, DMP: 19,8; IC: -10,3 a 29,2). No se observaron diferencias significativas en cuanto a efectos adversos (puntuaciones de deterioro cognitivo) entre aquellos tratados durante 6 meses con TECP o antipsicóticos. La TECP agregada a los antipsicóticos produjo tendencias no significativas a favor de los fármacos antipsicóticos solos y la combinación versus TECP sola.

Otro Ensayo Clínico randomizado doble ciego realizado por Chanpantana (2000) estudia la dosis de la TEC (intensidades del estímulo umbrales versus intensidades del estímulo supraumbrales) en pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento. El grupo de personas tratadas con TEC que cumplieron con los criterios de remisión ($n=22/64$; 34% de la muestra), mostraron una mejoría clínica más rápida cuando la TEC se administra en dosis del estímulo cuatro veces mayores que el umbral de crisis convulsiva titulado individualmente, que con dosis de estímulo inferiores.

Chanpantana (2003) realiza otro Ensayo clínico randomizado de Fase I y Fase II en el que reunió 46 pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento (no respuesta a antipsicóticos de dos o más clases a dosis equivalentes a $\geq 750\text{mg/día}$ clorpromacina, en los últimos 6 meses, pacientes con duración de la enfermedad de más de dos años) con historia previa de respuesta a ECT. Estudia el efecto de la TEC combinada con fármacos antipsicóticos (flupentixol) en la psicopatología, calidad de vida y funcionamiento social de estos pacientes. Estudia el efecto de la aplicación de dicho tratamiento en la fase aguda (Fase I) y de mantenimiento (Fase II), teniendo ésta la duración de un año. Los autores concluyen que la TEC de aplicación en fase aguda y de mantenimiento combinada con flupentixol es efectiva para el tratamiento de pacientes con historia de respuesta a la TEC. En la Fase I hubo mejoras claras en la BPRS, QLS, SOFAS y GAF, resultados que se mantuvieron en la Fase II excepto en lo que respecta a los síntomas negativos de la BPRS al final de ésta, a pesar de que los resultados son mejores que al inicio del estudio [mean= -46% (SD=139), $t(1,45)= 3,1$, $p=0,003$].

En un estudio abierto (Kho y cols, 2004), la TEC fue administrada a 11 pacientes clozapina-resistentes, que manifestaron mejorías en los síntomas positivos ($n=11$, $t=4,03$, $p=0,002$), negativos ($n=11$, $t=3,16$, $p=0,01$) y en la escala global de la PANSS ($n=11$, $t=4,50$, $p=0,001$). Los ocho pacientes que respondieron a este tratamiento (con mejoras de un 30% en las escalas total y positiva de la PANSS), fueron seguidos durante un período de 16 semanas, con el hallazgo de que 4 de ellos tuvieron recaídas.

Otro ensayo prospectivo realizado por Chanpantana y cols, (2001) examina las características clínicas y factores predictivos asociados a mejor respuesta terapéutica (ECT y flupentixol) en esquizofrenia refractaria ($n= 293$). Obtuvieron una respuesta de 54,6%. Las conclusiones a las que llegan es que tendrán mejor respuesta los pacientes más jóvenes, con historia más corta de enfermedad así como episodios más breves de descompensación, menor historia familiar de esquizofrenia, esquizofrenia de tipo paranoide, menor carga de síntomas negativos y una puntuación GAF inicial más elevada que los no respondedores. Los resultados favorables del tratamiento fueron evidentes en la sintomatología positiva, con efecto limitado o ausente en la sintomatología negativa.

Otro estudio reciente realizado en Barcelona por Rami L y cols, (2004), es un estudio de casos control donde fue estudiado el perfil de deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento a los que se le aplicaba TEC de mantenimiento ($n=10/10$). Los autores de este estudio no encontraron diferencias significativas en ninguna de las áreas cognitivas investigadas (tests memoria, frontal, atención e inteligencia). Sin embargo, estos resultados no son representativos debido a la limitación del tamaño de la muestra.(Ver Tabla 7-3. Anexo 1).

4.8.4. Conclusiones

- No hay sugerencias de que la TEC deba ser el único tratamiento o el tratamiento de primera elección en la esquizofrenia. Los fármacos antipsicóticos continúan siendo el tratamiento preferencial, sin embargo, las pruebas globales de la efectividad de la TEC sugieren que este método debe continuar como una posible opción de tratamiento para las personas con psicosis.
- No existen pruebas para sugerir que sólo aquellas personas con esquizofrenia con características depresivas o catatónicas se beneficiarán de este tratamiento.
- No existen evidencias suficientes para indicar o excluir el tratamiento a mujeres con psicosis puerperal o embarazadas.

- Existe evidencia fuerte de que los ciclos de TEC, cuando se agregan a la medicación antipsicótica, en el corto plazo (4-6 semanas), pueden resultar en un aumento de la mejoría global para algunas personas con esquizofrenia, así como en menor número de recaídas y mayor probabilidad de alta hospitalaria (Ia).
- Aquellas personas que presentan mejoría con la TEC pero presentan recaídas a pesar de la continuación del tratamiento con antipsicóticos, la administración de TEC en intervalos más prolongados junto con la terapéutica farmacológica puede reducir la posibilidad de recaída a medio plazo.
- No existen diferencias entre la TEC uni o bilateral en relación a la mejoría global (Fuerte evidencia Ia).
- Existen resultados no concluyentes en cuanto a los cambios en el estado mental o en las funciones cognitivas durante el ciclo de TEC y a mediano plazo. Los estudios parecen apuntar que el deterioro de la memoria no es importante y es transitorio (fundamentalmente de la memoria visual), aunque no existen evidencias suficientes para confirmarlo.
- Evidencia moderada de 20 tratamientos sobre 12 en la mejoría del funcionamiento global en pacientes esquizofrénicos al final del ciclo de TEC (Ib).
- Existe evidencia moderada del efecto beneficioso de la TEC en los síntomas positivos de la esquizofrenia (Ib).
- En los casos de esquizofrenia refractaria (a pesar de no existir una conceptualización homogénea entre los diversos estudios que la abordan):
- Existe cierta evidencia de que la TEC parece beneficiar a algunas personas que han mostrado una respuesta limitada a los antipsicóticos.
- Existe cierta evidencia (débil Ic) en cuanto a la seguridad de administrar conjuntamente la CLZ y TEC en los pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos resistentes a la clozapina. La combinación de ambos tratamientos parece ser efectiva por lo menos a corto plazo.
- Evidencia débil de que en aquellos pacientes que presentan antecedentes de respuesta a la TEC, la aplicación de ésta junto a antipsicóticos producirá mejoras en la sintomatología positiva (Ic). Los resultados parecen apuntar que no será así en la sintomatología negativa, aunque no existen evidencias suficientes que lo confirmen o desmientan.
- Existe evidencia moderada (Ib) de los beneficios de la TEC periódica combinada con antipsicóticos en un periodo de 6 meses en cuanto a resultados en el funcionamiento global (GAF), en la reducción de recaídas y el estado mental (puntuación BPRS).
- No existen diferencias en cuanto al deterioro cognitivo entre aquellos tratados con TEC Periódica y aquellos tratados con antipsicóticos (periodo de 6 meses). (Evidencia moderada Ib).
- Evidencia moderada (Ib) de que la mejoría clínica es más rápida cuando la TEC se administra en dosis de estímulo 4 veces mayor que el umbral de crisis convulsiva titulado individualmente.
- Evidencia débil (Ic) de que la aplicación de TEC junto con medicación antipsicótica tendrá mejores resultados en aquellos casos que:
 - Sean más jóvenes.
 - Historia más corta de enfermedad.
 - Episodios más breves de descompensación.
 - Menor carga familiar (historia) de esquizofrenia.
 - Esquizofrenia paranoide.
 - Menor carga de sintomatología negativa.
 - Puntuación GAF inicial más elevada.

4.8.5. Bibliografía

1. American Psychiatric Association (APA). Task Force on Electroconvulsive Therapy. APA, 2001.
2. American Psychiatric Association (APA). Guidance on Schizophrenia. APA, 2006.
3. Braga RJ, Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. *J ECT*. 2005 Jun; 21(2):75-83.
4. Braga RJ, Petrides G. Somatic therapies for treatment-resistant psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatria*. 2007; 29 (Supl II): S77-84.
5. Chanpattana W y cols. Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia. *J ECT*. 1999; 15(2): 129-39.
6. Chanpattana W y cols. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT*. 1999 Sep; 15(3): 18-92.
7. Chanpattana W y cols. Acute and maintenance ECT with flupentixol in refractory schizophrenia: sustained improvements in psychopathology, quality of life and social outcomes. *Schizophr Res*. 2003; 63: 189-193.
8. Chanpattana W y cols. Seizure threshold rise Turing electroconvulsive therapy in schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2000; 96: 31-40.
9. Chanpattana W y cols. Combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-refractory schizophrenia: prediction of outcome. *Psychiatry Res*. 2001; 105: 107-115.
10. Emmanuel MD y cols. Somatic augmentation strategies in clozapine-resistance-what Facts? *Clin Neuropharmacology*. 2006 Jan/Feb; 29 (1): 34-44.
11. Havaki-Kontaxaki MD y cols. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2006 Jan/Feb; 29 (1).
12. Helio Elkis MD, PhD. Treatment-Resistant Schizophrenia, Brazil, 2007. *Psychiatr Clin N Am*. 2007; 30: 511-533.
13. Kazumasa Suzuki MD y cols. Continuation electroconvulsive therapy for relapse prevention in middle-aged and elderly patients with intractable catatónico schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59: 481-489.
14. Kazumasa Suzuki MD y cols. Adjusting the frequency of continuation and maintenance electroconvulsive therapy to prevent relapse of catatónico schizophrenia in middle-aged and elderly patients who are relapse-prone. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 60: 486-492.
15. Keuneman R, Weerasundera R, Castle D. The role of ECT in schizophrenia. *Australian Psychiatry*. 2002 Dec; 10(4).
16. Kho KH y cols. Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia. *Eur Arch Clin Neurosci*. 2004; 254: 372-379.
17. McGorry P, Killackey E, Elkins K, Lambert M, Lambert T. Guías de la práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia del Real Colegio de Psiquiatras Australiano y Neozelandés. <http://psicondec.rediris.es>. Australia, 2003.
18. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Guidance on the use of electroconvulsive therapy. London: NICE, 2003.
19. Rami L y cols. Absence of additional cognitive impairment in schizophrenia patients Turing maintenance electroconvulsive therapy. *Schizophr Bull*. 2004; 30(1).
20. Tharyan P, Adams CE. Terapia electroconvulsiva para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford.
21. Wai-Kwong T y cols. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 May; 27(3): 373-39.
22. Williams L y cols. Clozapine-resistant schizophrenia: a positive approach. *British J Psychiatry*. 2002; 181: 184-187.

4.9. PSICOCIRUGÍA EN ESQUIZOFRENIA

4.9.1. Definición

"Cirugía selectiva de eliminación o destrucción de conexiones nerviosas con la finalidad de influir en el comportamiento o emoción" (OMS, 1976). El término Psicocirugía, que se ha aplicado tradicionalmente a estos procedimientos quirúrgicos, actualmente se considera, en cierto modo, inapropiado, puesto que implica una actuación directa sobre la psique o mente, por lo que se han propuesto nuevos términos como son "Neurocirugía para trastornos psiquiátricos", "Neurocirugía funcional" (Gildenberg PL, 1988) o "Cirugía del sistema límbico". Finalmente, la "Neuromodulación", que consiste en la regulación del funcionamiento cerebral a través de la colocación de electrodos estimuladores, ha sido incluida por algunos autores dentro del área de la psicocirugía (Fins, 2003).

4.9.2. Indicaciones y procedimientos quirúrgicos

La psicocirugía hoy en día está indicada en aquellos casos de enfermedad psiquiátrica grave, discapacitante y refractaria al tratamiento conservador (farmacoterapia, psicoterapia, TEC) y que suponga un beneficio potencial que supere los riesgos inherentes a la intervención (Stagno SJ, Smith, 1994).

En cuanto a criterios más específicos (diagnósticos), encontramos indicación en (Cyngulotomy Assessment Committee Massachusetts Gral. Hospital, Committee Karolinska H, Cosgrove GR Surgery for psychiatric disorders CNS Spect. 2000; Mindus P. Indications for capsulotomy, 1999; Pedrosa-Sanchez, 2003):

1. TOC
2. T. Afectivo Mayor
3. Esquizofrenia (*raramente*)
4. Abuso sustancias y T. Eje II DSM-IV (*contraindicaciones relativas*)
5. Conducta grave violencia-agresividad con alto poder de autolesión-mutilación (*raramente*),

Como criterios de exclusión se señalan los siguientes:

- Los trastornos orgánicos cerebrales, la patología cerebral (atrofias, tumores,...)
- En general las franjas de edad más extremas (niños y ancianos)
- El trastorno de personalidad, anorexia nerviosa o esquizofrenia no complicada son contraindicaciones absolutas (Bridges PK et als, 1994)

En la literatura científica no existen resultados concluyentes sobre qué intervención es óptima para cada trastorno mental o condición psicopatológica (Barcia-Albacar, JA, 2000; Hernando-RequejoV, Pastor J, García-Camba, 2004; Rauch SL, Greenberg BD, Cosgrove Kaplan&Sadock, 2005; Barcía JA, Bertolín Guillén JM, 2007).

Los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente utilizados son la Cingulotomía Anterior, la Tractotomía Subcaudada, la Leucotomía Límbica y la Capsulotomía anterior. Otras técnicas menos frecuentes son: amigdalectomía, hipotálamotomía, talamotomía, mesolobotomía,...

4.9.3. Estudios de eficacia de la psicocirugia en esquizofrenia

No existen estudios controlados prospectivos de psicocirugía en esquizofrenia, sí existen estudios de revisión, históricos, retrospectivos comparativos y series de casos (Ver Tabla 8-1. Anexo 1)

En una revisión realizada por May en 1974 en la que reúne 13 estudios en los que se realizó la comparación de los resultados de varios tipos de cirugía, entre ellos fundamentalmente topectomía y leucotomía prefrontal así como cada uno de ellos con la no cirugía. No existen estudios conducidos con pacientes seleccionados para leucotomía que hayan sido randomizados asignados a intervención real o placebo. Los autores concluyen que la mayor parte de los estudios presentan un efecto positivo de la leucotomía

y la lobotomía frontal en la esquizofrenia que no ha respondido a otros tratamientos, siendo que 5 de estos estudios observan que la leucotomía bimedial ofrece mejores resultados que la operación estándar. Encuentran menos evidencias en cuanto a las diferencias entre los otros tipos de intervención. Se observó únicamente que la topectomía post-superior ofrecía peores resultados que la topectomía orbital. Los efectos beneficiosos observados afectaban fundamentalmente a la sintomatología afectiva propia de la enfermedad, no evidenciándose déficit intelectual asociado a la intervención, siendo que, en el caso de aparecer este, era atribuible al proceso psicótico.

Ballantine (1987), en un estudio que reunió 198 pacientes, siendo apenas 11 de éstos esquizofrénicos, evaluó el efecto de la cingulotomía estereotáxica anterior en un tiempo de seguimiento de 8,6 años tras la intervención. Estudio retrospectivo (n=198, SQZ=11). En términos generales observó que la cingulotomía anterior es una técnica segura, no registrándose ningún fallecimiento, y como efectos secundarios apareció en un 0,03% hematoma intracerebral, y en 1% episodio convulsivo controlado con fenitoína. En los pacientes esquizofrénicos, 3 de ellos (27,3%) no presentaron ningún tipo de efecto; en el resto se apreciaron algunas mejoras presentando 2 de ellos (18,2%) un adecuado funcionamiento social y laboral.

Una revisión llevada a cabo por Binder DK e Iskandar BJ publicada en el año 2000, reúne un total de 25 estudios de psicocirugía aplicada a diferentes trastornos psiquiátricos, de los cuales apenas 5 estudios incluyeron pacientes psiquiátricos. Las conclusiones a las que llegan estos autores en relación a las diversas técnicas quirúrgicas aplicadas en esquizofrenia son:

- Tractotomía Subcaudado: 7% de los pacientes esquizofrénicos mejoran.
- Leucotomía Límbica: mejora en un 80% de los pacientes esquizofrénicos que presentan síntomas depresivos u obsesivos predominantes. En cuanto a las complicaciones asociadas, observan que no aparecen casos de epilepsia (aunque recomienda el uso de antiepilépticos durante un mínimo de 6 meses) y fue rara la aparición de cambios de la personalidad.
- Capsulotomía anterior: resultados en Esquizofrenia decepcionantes, mejorando menos de un 14%.

Hussain, Freeman (1988), con una muestra de 44 pacientes, de los cuales 9 eran esquizofrénicos y 2 esquizoafectivos, observan que no se producen efectos de la psicocirugía en la sintomatología esquizofrénica per se, pero sí en la depresión secundaria, ansiedad, síntomas obsesivos, hipocondriasis y comportamientos agresivos asociados.

Laitinen (1988), en un estudio de revisión que abarca una muestra de 44 pacientes con diversas patologías (esquizofrenia n=10) observa que cada tipo específico de cirugía es beneficioso para una finalidad diferente siendo que:

- Cingulotomía: dolor crónico y depresión.
- Capsulotomía anterior : sint. obsesivo-compulsivos y ansiedad.
- Hipotalamotomía postero-medial: agitación, agresividad y conductas destructivas.

Refiere que no se observó menoscabo intelectual posquirúrgico y que la intervención permitió reducir a la mitad la prescripción de medicación sedante. Observa que en algunos casos para el tratamiento de la agresividad, la agitación y las conductas destructivas, el efecto no fue inmediato, sino que fue necesario un periodo de 2-6 semanas para éste aparecer.

Un estudio retrospectivo realizado por Harvey (1993), analiza la interacción del paso del tiempo en las funciones cognitivas en los pacientes leucotomizados así como la psicopatología propia de la enfermedad. Estudia pacientes esquizofrénicos crónicos (n=24) 40 años después de dicha intervención y los compara con 48 sujetos no leucotomizados y con características (edad, sexo, cronicidad, funciones cognitivas,...) similares. Los resultados observados es que no se observan diferencias significativas en la evaluación cognitiva a largo plazo (40 años) entre los pacientes leucotomizados y los que no lo fueron, así como tampoco había mejoras o alivio de los síntomas de esquizofrenia en pacientes que alcanzaban

edades más avanzadas por lo que concluye así que la psicocirugía no produce alteraciones cognitivas a largo plazo ni alteraciones beneficiosas en la psicopatología.

Da Costa (1997) realiza un estudio retrospectivo de 16 pacientes que fueron operados entre los años 1985 y 1996 con diagnóstico de esquizofrenia crónica (4 años) según criterios de DSM-III-R y DSM-IV que no respondían a ningún tratamiento. Divide la muestra en 2 grupos en función de la técnica quirúrgica utilizada: Hipotalamo+cingulotomía (n=12); Fundus stria terminalis+cingulotomía (n=4). 14 (88%) de los pacientes eran varones y 2 (12%) mujeres. Ninguno de ellos estaba empleado, y todos tenían historia de peligrosidad, comportamiento agresivo incluido automutilación, intento de suicidio, heteroagresividad, intento de homicidio y homicidio consumado. En la evaluación psiquiátrica observa que hubo un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de 37% en los resultados en el BPRS pre y pos intervención en los 16 pacientes (pasa de $56,0 \pm 11,3$ a $32,7 \pm 7,5$); en el TAT se observa una reducción en la impulsividad en 9 (56%) de los 16 pacientes; el test de Roscharch un aumento en el control afectivo y cognitivo así como un descenso en la impulsividad y respuesta agresiva en 11 (69%) de los 16 pacientes; la WAIS y la nBender Gestalt no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados pre y pos operatorios; los resultados de la LNNB indicaron mejora significativa ($p < 0,05$) en el ritmo, proceso intelectual, visual y memoria en todos los pacientes; no hubo alteraciones en la EEG. El autor concluye que, la cirugía límbica, cuando es selectiva, juega un papel importante en el tratamiento de la esquizofrenia, especialmente cuando ésta va acompañada de depresión, ansiedad, síntomas obsesivos y comportamiento agresivo. En este estudio de 16 pacientes no hubo morbilidad ni mortalidad asociada, y los pacientes manifestaron mejoras evidentemente significativas cuando evaluados.

Black et als (1999) realizan un estudio en el que analizan los efectos cognitivos y conductuales tardíos de la leucotomía en pacientes psiquiátricos institucionalizados. Toman una muestra de 19 pacientes institucionalizados leucotomizados de edad igual o superior a 74 años y la comparan con un grupo de control de las mismas características no leucotomizados. No observan diferencias estadísticamente significativas en los diferentes tests (Folstein Minimental, Fluidez verbal, imitación, PANSS positiva, negativa y global, secuencia gráfica alternativa, persistencia motora, signos neurológicos, prueba Stroop, etc...), pero con la excepción de la prueba del dibujo del reloj (estadística Wilcoxon Two Sample value 152,5, $df[19,11]$, $p=0,03$) ($2,21 \pm 1,99$ en leucotomizados y $3,82 \pm 1,89$ en controles); y la prueba del test go/no-go (estadística chi-square val. 10.848; $df 4$; $p=0,03$) ($1,33 \pm 1,52$ en leucotomizados y $0,88 \pm 0,83$ en controles). Los autores concluyen que ambos grupos presentaron alteraciones en la distractibilidad, capacidad de planificación y organización pobre, susceptibilidad a la interferencia, reflejos primitivos y signos de afectación cognitiva global que asocian a la propia enfermedad. La única diferencia observada entre ambos grupos en el test go-no go se asoció a la desinhibición conductual producida por la lesión orbitofrontal, mientras que el efecto de ésta en la prueba de diseño del reloj es desconocido.

Stip E. et als (2004) realizan un estudio en el que analizan el efecto de la lobotomía pre-frontal a largo plazo en la fluidez verbal. Los autores hallaron déficits en la fluidez verbal en ambos grupos de esquizofrenia, aunque los resultados son algo mejores (no estadísticamente significativo) en pacientes leucotomizados. Concluyen así que no existe relación entre el déficit en la fluidez verbal y la cirugía del lobo frontal. (Ver Tabla 8-1. Anexo 1).

4.9.4. Conclusiones

- No existen evidencias científicas de la eficacia de la psicocirugía en la esquizofrenia refractaria (no estudios randomizados controlados,...). La mayoría de los estudios publicados son artículos de revisión, históricos, retrospectivos o series de casos, siendo en estos casos casi siempre los tamaños de muestra muy limitados.
- Esta técnica está indicada ocasionalmente (con criterios mal definidos):
- En casos de esquizofrenia refractaria

- Conducta auto/hétero violenta
- Leucotomía límbica ofrece mejores resultados en la esquizofrenia cuando ésta tiene asociada sintomatología afectiva, obsesiva, ansiosa, hipocondríaca y agresiva.
- Las técnicas más recientes parecen estar asociadas a una mayor seguridad en cuanto a morbimortalidad.
- La Psicocirugía no produce déficit cognitivo iatrogénico (fluidez verbal, etc...). La presencia de éste parece asociado a la propia patología y no tanto a la intervención quirúrgica.
- Algunos estudios parecen apuntar a la especificidad (topográfica) de la técnica en función de la sintomatología presentada, de forma que parece que en aquellos casos de esquizofrenia en los que haya asociados síntomas obsesivos, afectivos y/o ansiedad, parecen manifestar mejores resultados la *Leucotomía Límbica* y la *Mesolobotomía*, mientras que en aquellos casos de agitación, inquietud psico-motora y agresividad debido a enfermedad parece ofrecer mejores resultados la *Hipotalamotomía* y la *Amigdalectomía*.

4.9.5. Bibliografía

1. Ballantine H. Treatment of Psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry*. 1987.
2. Barcía JA. Estado actual de psicocirugía en España. 2007.
3. Black DN. Leukotomy revisited: late cognitive and behavioral effects in chronic institutionalized schizophrenics. *Sch. Research*. 2000.
4. Binder et als. Modern Neurosurgery for psychiatric disorders. 2000 Jul; 47(1): 9-23. ISSN: 0148-396X.
5. Bridges et als. Psychosurgery: stereotactic subcaudate tractomy. *Br J Psychiatry*. 1994.
6. Carnahan H et als. Manual performance in leukotomized and unleukotomized individuals with schizophrenia. *Sch. Research*. 1995.
7. Da Costa et als. The role of psychosurgery in the treatment of selected cases of refractory schizophrenia: a reappraisal. *Sch. Research*. 1997.
8. Feldman RP et als. Psychosurgery: a historical overview. *Neurosurgery*. 2001 March; 48(3).
9. Jimenez Ponce F et als. Introducción a la neuropsiquiatría psiquiátrica. SM 2006.
10. Fins JJ et als. Psychosurgery: avoiding an ethical redox while advancing a therapeutic future. *Functional Neurosurgery*. Congress of neurological surgeons. 2006 Oct; 59(4): 713-716.
11. Heller et als. Surgery of the mind and mood: a mosaic of issues in time and evolution. *Funct Neurosurg*. 2006; 59.
12. Hussain ES, Freeman H. A cohort study of psychosurgery cases from a defined population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988.
13. Jimenez Ponce F et als. Introducción a la neurocirugía psiquiátrica. *Salud Ment*. 2006 feb; 29(1).
14. Kaplan-Sadock. Sinopsis de psiquiatría. 9ª ed; 2004.
15. Laitinen LV. Psychosurgery today. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1988; 44: 158-62.
16. May P. Treatment of schizophrenia: a survey of the literature on prefrontal leucotomy. *Compr Psychiatry*. 1974.
17. Ovsiew F. et als. Neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997.
18. Pedrosa-Sanchez M et als. La moderna psicocirugía: un nuevo enfoque de la neurocirugía en la enfermedad psiquiátrica. *Rev Neurol*. 2003.
19. Stip et als. Long-term effect of prefrontal lobotomy on verbal fluency in patients with schizophrenia. *Brain Cogn*. 2004.
20. Vallejo-Ruiloba. Tratado de Psiquiatría. 2006; 1.

4.10. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL Y ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

4.10.1. Definición

La Estimulación Magnética Transcraneal, introducida por Baker en 1985, es una técnica no invasiva que utiliza campos electromagnéticos para alterar la actividad cerebral. Se basa en el principio de Inducción Mutua, (Faraday, 1831), de forma que utiliza campos magnéticos alternos para inducir corrientes eléctricas en regiones cerebrales específicas (Burt T, 2002). Un rápido cambio del campo magnético (2T) es generado con el paso de un breve impulso eléctrico (0,2-0,9 milisegundos) alternante de alta corriente por un cable aislado. Cuando el cable es colocado en el cuero cabelludo, pasa a través de la piel y transmite una leve corriente eléctrica en la corteza cerebral superficial que va a tener la misma duración que aquella que viene del cable (Barker, 2002). La EMT se puede aplicar por estímulos simples o repetidos durante segundos o minutos (rEMT). Se llama EMT rápida aquella cuya frecuencia es mayor a 1 estímulo por segundo (>1Hz) y lenta a <1Hz.

Algunos estudios histopatológicos y farmacológicos sugieren que la patofisiología de la esquizofrenia puede envolver disfunción de la actividad excitatoria (Selemon y Goldman-Rakic, 1999) y/o inhibitoria (Olney y Farber, 1995). Se han realizado estudios con EMT aplicada a la esquizofrenia con la finalidad de estudiar las anomalías en la plasticidad cerebral propia de esta patología (Fitzgerald P y cols, 2004, Levit-Binnun N y cols, 2007).

Los estudios de EMT aplicada a esquizofrenia como tratamiento, pueden dividirse fundamentalmente en dos grupos en función de la región cerebral estimulada (Haraldsson M y cols, 2004):

- Estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y derecha aplicada para el estudio del efecto en la sintomatología positiva y negativa de la esquizofrenia.
- Estimulación de la corteza temporoparietal izquierda para el estudio del efecto de la EMT en las alucinaciones auditivas.

Recientes estudios se han basado en el efecto de la rEMT de alta frecuencia (>1HZ) aplicada en la corteza prefrontal para el tratamiento de la sintomatología negativa de la esquizofrenia. Por otro lado, la rEMT de baja frecuencia (<1HZ) aplicada en el lóbulo temporal estaría relacionada con la remisión de la sintomatología alucinatoria auditiva. Cambios en la excitabilidad cortical dependen, además de la frecuencia del estímulo, de su intensidad y duración.

4.10.2. Estudios de eficacia de la EMT en esquizofrenia (ver tabla 9-1. anexo 1)

En un Metanálisis reciente realizado por Aleman A, Sommer E y Kahn R, (2007), se estudia la eficacia de la EMT repetitiva lenta en el tratamiento de la actividad alucinatoria auditiva resistente en la esquizofrenia. Fueron incluidos estudios con diseño paralelo o cruzado, controlados, realizados con pacientes esquizofrénicos y en los que fueron utilizadas escalas de evaluación de las alucinaciones o ítems procedentes de entrevistas psiquiátricas estandarizadas. Fueron incluidos 10 estudios agrupando un total de 212 pacientes.

Las conclusiones a las que llegan los autores están mediatizadas por la pobreza de los datos ya que apenas 10 estudios fueron incluidos, de 15 que fueron identificados. Se excluyeron 5 estudios por tratarse de ensayos abiertos o por fallos metodológicos. Los estudios excluidos fueron los de D'Alfonso y col, (2002), Franck y cols, (2003), Hoffman y col, (2003) y Hoffman y col, (1999).

Este Metanálisis agrupa un total de 212 pacientes. Teniendo en cuenta la heterogeneidad existente entre los diversos estudios, fueron investigadas diferentes variables como son el tipo de estimulación (continua Vs inserción de numerosas pausas entre tratamientos), número de sesiones (<5 sesiones o ≥5sesiones), efecto de la rEMT en toda la sintomatología positiva (PANSS, SAPS), tipo de diseño (cruzado/paralelo).

Los resultados de este Metanálisis apoyan la eficacia de la rEMT para el tratamiento de la reducción de la sintomatología alucinatoria auditiva en la esquizofrenia ($n=212$, tamaño medio del efecto ponderado tras el tratamiento 0,76, con IC al 95% de 0,36 a 1,17). Sin embargo, este efecto queda reducido a las alucinaciones ya que la rEMT no mejora la sintomatología positiva en general ($n=134$, 6 estudios, tamaño medio del efecto ponderado tras el tratamiento= 0,21; con IC al 95% de -0,29 a 0,72; $z=0,83$, $p=20$).

Cordes J y cols, (2006), en una revisión global sobre la aplicación de la rEMT en la esquizofrenia, reúnen 23 estudios, siendo 17 ensayos clínicos ciegos, controlados y 6 estudios abiertos. Fueron clasificados en función de la utilización de la rEMT de alta o baja frecuencia. Las conclusiones en relación a la rEMT a baja frecuencia, son que, aplicada en el lóbulo temporal izquierdo contribuye en la mejoría temporal de la actividad alucinatoria auditiva. 8 de 11 estudios controlados indican una mejora significativa.

4.10.3. EMT en córtex prefrontal

En una revisión realizada por Haraldsson y cols, (2004) sobre la aplicación de la EMT en la investigación y tratamiento de la esquizofrenia, incluye 8 estudios, siendo éstos: 3 ensayos clínicos controlados randomizados, 3 ensayos abiertos y 2 estudios de caso. Los autores concluyen que, a pesar de los resultados contradictorios de los primeros estudios, estudios más recientes han demostrado una mejoría en los síntomas psicóticos después de la aplicación de EMT a alta frecuencia en el córtex prefrontal izquierdo durante 2 semanas (Hoffman y cols, 2003; Rollnik y cols, 2000). A pesar de todo, estos autores señalan la necesidad de futuros estudios con mayor tamaño de muestra y seguimientos más prolongados en el tiempo para confirmar estos resultados.

En otra revisión más reciente, Cordes y cols, (2006) reúnen 6 estudios controlados que evalúan el efecto de la rEMT en la sintomatología negativa con varios parámetros de estimulación. 3 de los 4 estudios controlados doble ciego basados en la rEMT de alta frecuencia (10 Hz o α -EEG-guía), incluido un estudio piloto llevado a cabo por los propios autores de esta revisión, indican una mejora significativa de los síntomas negativos. Los otros estudios (1 con 1Hz y otros 2 con 20Hz) no muestran este efecto en pacientes esquizofrénicos. No hubo efectos secundarios fatales en ningún estudio, siendo la cefalea transitoria el efecto secundario indeseado más frecuente (10%).

Estudios más recientes sobre la aplicación de la rEMT en la sintomatología negativa de la esquizofrenia nos muestran también resultados contradictorios:

Un ensayo clínico controlado randomizado doble ciego realizado por Novak y cols, (2006) realizado con 16 pacientes esquizofrénicos concluye que no existen diferencias significativas en ambos grupos a las 2 y 6 semanas de la aplicación de la rEMT de alta frecuencia en la sintomatología negativa o funciones cognitivas. La única diferencia significativa observada en este estudio fue una mejora en la subescala PANSS positiva (Mann-Whitney test, $U=12,5$, $p=0,04$).

Otro ensayo clínico randomizado doble ciego (Mogg A y cols, 2007) realizado con 17 pacientes esquizofrénicos crónicos obtiene también resultados negativos. No hubo diferencias significativas en la PANSS negativa entre los dos grupos en el tiempo (group x time interaction $t=0,45$, $df=16$, $p=0,66$), ni en la PANSS positiva ($t=-0,80$, $df=16$, $p=0,44$) o main efecto f group ($t=0,89$, $df=16$, $p=0,39$). La única diferencia significativa obtenida en este estudio se refiere a las funciones cognitivas (HVLT) 2 semanas después del fin de la aplicación del tratamiento en el grupo real ($t=2,1$, $df=12$, $p=0,02$) teniendo una puntuación de 2,6 (95% C.I.=0,53 a 4,6) mejor que el placebo. También obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el test Stroop ($t=2,1$, $df=12$, $p=0,06$) favorables para el grupo que realizó la rEMT verdadera.

A pesar de los resultados negativos de dichos estudios, concluyen también que la aplicación de la rEMT de alta intensidad, durante un periodo prolongado es segura y adecuadamente aceptada por los pacientes con esquizofrenia.

Otro ensayo controlado randomizado, realizado por Prikryl R y cols, (2007), realizado con 22 pacientes esquizofrénicos, concluye que, comparando con la rEMT simulada, la rEMT real causa una reducción estadísticamente significativa más elevada de la gravedad de los síntomas negativos, afectivos y totales de la esquizofrenia. Por el contrario, no observaron diferencias respecto a los síntomas positivos de la esquizofrenia.

4.10.4. La EMT en la esquizofrenia refractaria

Existe cierta dificultad en seleccionar aquellos estudios realizados con pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento, ya que en la mayoría de éstos no viene especificada esta refractariedad, o bien los criterios que la definen se caracterizan por una elevada heterogeneidad de unos estudios a otros. Es necesario señalar también, que en varios de los estudios se consideró como criterio de exclusión aquellos pacientes que tomaran dosis más elevadas de clozapina (≥ 500 mg/día).

Un ensayo clínico controlado, randomizado, doble ciego, paralelo, más reciente, realizado en Brasil por Marina O. Rosa y cols, (2007), reclutó 11 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide (según el DSM-IV) que presentaban alucinaciones auditivas refractarias al tratamiento, siendo incluidos en el estudio aquellos pacientes que estaban tomando 350 mg de Clozapina o más en los últimos seis meses. Continuaron tomando la clozapina durante el estudio, sin que se realizaran alteraciones en las dosis. Se aplicaron varias escalas de medida de la actividad alucinatoria verbal en diferentes momentos del estudio. A pesar de que el tamaño de la muestra es reducido, los resultados de este estudio son relevantes ya que es el único realizado en pacientes esquizofrénicos con actividad alucinatoria exclusivamente resistente a la clozapina. Las conclusiones a la que llegan los autores son que los patrones de mejora son similares en ambos grupos, con diferencias significativas únicamente observadas en el periodo de 6 semanas después de la realización del ensayo (AHRs-realidad $F=4,11$, $df=1,41$, $p=0,493$; AHRs-atención $F=4,40$, $df=1,11$, $p=0,0360$) lo que puede sugerir un retraso en el efecto de la estimulación lenta, pero a pesar de esto, la eficacia en la reducción de las alucinaciones no está concluyentemente probada. A pesar de los resultados negativos concluyentes del estudio, los autores consideran como resultado positivo el perfil seguro de la aplicación de esta técnica en combinación con la clozapina. (Ver Tabla 9-1, 9-2, 9-3, 9-4, 9-5, 9-6, 9-7. Anexo 1).

4.10.5. Conclusiones

- 1 La aplicación de la rEMT de alta intensidad, durante un periodo prolongado es segura y adecuadamente aceptada por los pacientes con esquizofrenia.
- 2 No hay evidencias suficientes que permitan concluir que la EMT sea eficaz para el tratamiento de la sintomatología alucinatoria auditiva de la esquizofrenia.
- 3 Existen resultados contradictorios en relación a los beneficios de la EMT aplicada en el cortex prefrontal para la reducción de la sintomatología negativa.
- 4 No hay evidencias suficientes de que la EMT pudiera beneficiar el estado cognitivo en los esquizofrénicos.
- 5 No hay evidencias suficientes de la eficacia de la aplicación de la EMT en la esquizofrenia refractaria al tratamiento.

4.10.6. Recomendaciones

No se puede recomendar la rEMT como técnica para mejorar la sintomatología positiva, negativa o cognitiva de la esquizofrenia en la práctica clínica.

(Ver tablas 9-1, 9-2, 9-3, 9-4, 9-5, 9-6 y 9-7. Anexo 1)

4.10.7. Bibliografía

1. Alfonso Alfredo AL, Aleman A, Kessels Roy PC, Schouten EA, Postma A, Van der Linden J, Cahn W, Green Y, Haan E, Kahn R. Transcranial Magnetic Stimulation of Left Auditory Cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14: 77-79.
2. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007 March; 68: 3.
3. Brunelin J, Poulet E, Bediou B, Kallel L, Dalery J, D'Amato T, Saoud M. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006; 81: 41-45.
4. Cordes J, Arends M, Mobascher A, Brinkmeyer J, Kornischka J. Potential clinical targets of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in schizophrenia: Review. *Neuropsychobiology.* 2006; 54: 87-99.
5. Fitzgerald P, Brown TL, Marston NAU, Oxley T, Castella A, Daskalakis Z, Kulkarni J. Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res.* 2004; 71: 17-26.
6. Fitzgerald P, Benitez J, Daskalakis J, Castella A, Kulkarni J. The treatment of recurring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. *World J Biol Psychiatry.* 2006; 7(2): 119-122.
7. Lehman AF, Lieberman JA. Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. En: American Psychiatric Association. Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Compendio 2006. Barcelona, Ars Medica; 2006. p.349-598.
8. Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, Tononi G. Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res.* 2004; 71: 1-16.
9. Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, Werner S, Binder H. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychol Med.* 2004; 34: 1.157-1.163.
10. Holi MM, Eronen M, Toivonen K, Martunen M, Naukkarinen H. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004; 30(2): 429-434.
11. Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varranko M, Boutros NN, Wu Y, Carroll K, Krystal J. Temporoparietal Transcranial Magnetic Stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry.* 2005; 58: 97-104.
12. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH. Transcranial Magnetic Stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Society of Biological Psychiatry,* 1999.
13. Hoffman RP, Boutros NN, Hu S, Berman RM, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *The Lancet.* 2000 March; 355.
14. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, Krystal JH. Transcranial Magnetic Stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jan; 60.
15. Huber TJ, Schneider U, Rollnik J. Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2003; 120: 103-105.
16. Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, Huerta ST. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 2006; 32(3): 556-561.

17. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A double-blind sham-controlled pilot study. *Society of Biological Psychiatry*, 1999.
18. Levit-Binnun N, Handzy N, Moses E, Modai I, Peled A. Transcranial Magnetic Stimulation at M1 disrupts cognitive networks in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007; 93: 334-344.
19. Marina OR, Wagner FG, Moacyr AR. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2007 Oct; 68: 10.
20. McIntosh AM, Semple D, Tasker K, Harrison LK, Owens DGC, Johnstone E, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004; 127: 9-17.
22. Mogg A, Purvis R, Eranti S, Contell F, Taylor JP, Nicholson T, Brown RG, McLoughlin DM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: A randomized controlled pilot study. *Schizophr Res*. 2007; 93: 221-228.
23. Novak T, Horacek J, Mohr P, Kopecek M, Skrdlantova L, Klirova M, Hoschl C. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20HZ) for negative symptoms in schizophrenia: negative results. *Neuroendoc Lett*. 2006; 27(1-2): 209-213.
24. Poulet E, Brunelin J, Bediou B, Btton R, Forgeard L, Dalery J, Amato T, Saoud M. Slow transcranial magnetic stimulations can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 188-191.
25. Prikryl R, Kasperek T, Skotakova S, Ceskova E. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophr Res*. 2007; 95: 151-157.
26. Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kroop S, Dengler R, Schneider U. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Cognitive Neuroscience: Lippincott Williams & Wilkins*; 2000 Dec; 2(1.818).
27. Saba G, Verdon CM, Kalalou K, Rocamora JF, Dumortier G, Benadhira R, Stamatiadis L, Vicaud E, Lipski H, Januel D. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of schizophrenic symptoms: A double blind sham controlled study. *J Psychiatric Res*. 2006; 40: 147-152.
28. Sachdev P, Loo C, Mitchell P, Malhi G. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59: 354-357.

5. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PSICOLÓGICAS E INTERVENCIONES PSICOSOCIALES

5.1. REHABILITACIÓN VOCACIONAL

5.1.1. Introducción. Tipos de intervención en rehabilitación vocacional

La ayuda a enfermos mentales para conseguir empleo es una idea vieja que data de los primeros intentos de los alienistas en los hospitales mentales, basados en la creencia del poder terapéutico del trabajo.

Durante las últimas décadas se han ensayado intentos de rehabilitación vocacional basados en modelos conceptuales diferentes. Esto ha generado una variedad de términos que pueden generar confusión. A continuación se resumen los distintos modelos.

1. Entrenamiento prevocacional

A. Modelo tradicional

A medida que los hospitales psiquiátricos son cerrados, surge en los EEUU la necesidad de entrenar a los enfermos psiquiátricos en capacidades para buscar empleo. Estos primeros intentos en la época moderna surgen en los nuevos equipos de psiquiatría comunitaria. Se llega a acuerdos con empresas y talleres para proveer a los pacientes empleo protegido, en un ambiente laboral específico y segregado (Gervey, 1994) cuya finalidad era entrenar a estas personas para la inserción en un ambiente laboral competitivo y tras un período de entrenamiento prevocacional. En este sentido el entrenamiento prevocacional puede darse en talleres, empleo transicional (trabajar para una empresa cuya propietaria es una agencia de rehabilitación), grupos de trabajo, entrenamiento en habilidades de trabajo y otras actividades preparatorias. Posteriormente, los pacientes son animados a buscar empleo competitivo. Desafortunadamente, estos intentos se ven frustrados por los decepcionantes resultados: los estudios de seguimiento demostraron un éxito que rondaba entre el 5 y el 10% (Bond, 1998; Connors, 1987).

B. El movimiento Clubhouse

El movimiento Clubhouse nace en 1944 en Nueva York creado por los propios pacientes psiquiátricos que son desinstitucionalizados y que crean un grupo de autoayuda con este nombre. En los años 50 se da una reacción contra los modelos tradicionales de empleo protegido así como a la falta de atención al empleo que en aquel entonces se prestaba en los servicios de salud mental (Macias, 1995).

En los locales del grupo Clubhouse, además de las actividades de autoayuda que son gestionadas por los propios clientes, se ensaya un modelo de reinserción vocacional que, al igual que el modelo anterior de empleo tutelado, incluye un período de entrenamiento prevocacional como paso previo a la inserción en un ambiente laboral competitivo.

Este período de entrenamiento prevocacional incluye dos fases. Una primera en la que el paciente trabaja mano a mano con el staff de cara a gestionar y mantener la propia asociación. En la segunda, los pacientes son derivados al denominado "empleo transicional" consistente en empleo remunerado temporal controlado por el propio Clubhouse (Bond, 1998).

2. Empleo con apoyo (Supported Employment)

A. Modelos iniciales de empleo con apoyo

El modelo del empleo con apoyo surge en los años 80 y su característica fundamental reside en colocar a los pacientes en empleos competitivos sin un período de entrenamiento previo prolongado (Bond, 1992). Este tipo de rehabilitación vocacional ha sido definido como un empleo remunerado que tiene lugar en un ambiente laboral normalizado con la provisión de unos servicios de apoyo continuados (Becker, 1994; Bond, 1998a).

Los creadores de este modelo criticaban los modelos de entrenamiento prevocacional argumentando que, por un lado fomentaban la dependencia y desanimaban a los pacientes a buscar empleo competi-

tivo y, por otro lado, el entrenamiento prevocacional no se demostró eficaz a la hora de generar habilidades válidas para el empleo (Bilby, 1992; Bond, 1997a).

En el empleo con apoyo los clientes son conducidos a un empleo competitivo con la mayor rapidez posible donde recibirán apoyo y entrenamiento para el puesto de trabajo por un staff especializado conocido como “entrenador laboral” “Job Coach” (Anthony, 1987).

B. Colocación individual y apoyo (Individual Placement and Support)

Se trata de una variante del empleo con apoyo y se basa en seis principios fundamentales (Bond y cols, 1997):

- El objetivo es el empleo competitivo en ambientes laborales integrados en la comunidad.
- Se espera que los clientes consigan el empleo directamente en vez de insertarlos en largos períodos de entrenamiento previo al empleo.
- La rehabilitación vocacional es parte integral del tratamiento psiquiátrico en vez de constituir un servicio segregado.
- Los servicios se basan en las preferencias y opciones de los clientes.
- La evaluación es continua y basada en la experiencia laboral real.
- El seguimiento y apoyo es continuado e indefinido.

Existen unas guías que miden el grado de adherencia a estos principios del modelo de “colocación individual y apoyo” a través de una escala de fidelidad (Bond y cols, 1997).

3. Modificaciones de los programas de rehabilitación vocacional

Estos modelos son variaciones bien de los programas de entrenamiento prevocacional, bien de los programas de empleo con apoyo que son reforzados mediante métodos que aumenten la motivación de los participantes. Estos métodos consisten en una remuneración económica o alguna forma de intervención psicológica reforzadora.

5.1.2. Estudios de eficacia de la rehabilitación vocacional en la esquizofrenia

La rehabilitación vocacional no es una técnica específicamente diseñada para la esquizofrenia sino para el conjunto de cuadros que son denominados “trastornos mentales severos”. Los estudios realizados incluyen, en consecuencia, una variedad heterogénea de trastornos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo y la comorbilidad de los cuadros anteriores con el consumo de drogas.

La revisión Cochrane del año 2001 (Crowter R y cols, 2001) sobre rehabilitación vocacional en personas con trastornos mentales graves considera siete ensayos que entran en la categoría A (adecuada randomización) y nueve en la categoría B (dudosa randomización). Estos ensayos clínicos comparan medidas primarias de eficacia (empleo competitivo) y otras medidas secundarias (calidad de vida, síntomas de la enfermedad, etc.) de las distintas técnicas de rehabilitación vocacional con grupos control que incluyen otras técnicas, tratamiento hospitalario estándar o tratamiento comunitario estándar. El tamaño de las muestras no es especialmente grande (20-152) y son estudios desarrollados en los EEUU con las características propias de aquel país (alta flexibilidad laboral, estado del bienestar reducido, ética del trabajo ampliamente aceptada en la sociedad).

En este metanálisis, el resultado más sobresaliente resulta de la comparación entre empleo con apoyo y el entrenamiento prevocacional (ver tabla I). Cinco ensayos clínicos que incluyen a un total de 484 pacientes muestran que desde el punto de vista del empleo a los 12 meses, el 34% de los clientes del grupo

de empleo con apoyo tenían empleo competitivo mientras que sólo un 12% lo tenían en el grupo de entrenamiento prevocacional. Además, ese 34% tenían un número de horas de empleo por mes mayor que el grupo del 12% de empleo competitivo proveniente del entrenamiento prevocacional. En cuanto a las variables clínicas, los datos no son concluyentes pero sugieren que no hay diferencias mayores entre ambas modalidades de rehabilitación. (Drake y cols, 1994, 1996a y 1996b; Drake y cols, 1999; Bond-Indiana, 1995; Gervey, 1994; McFarlane y cols, 1995). (Ver Tabla 10-1. Anexo 1).

Cuando el entrenamiento prevocacional es comparado con los cuidados estandarizados en psiquiatría en relación con su eficacia a la hora de facilitar la adquisición de empleo competitivo, los resultados son decepcionantes (ver tabla II). El entrenamiento prevocacional no aporta mejoría en efectividad respecto a los cuidados estandarizados en psiquiatría en lo que a empleo se refiere. No señala tampoco ninguna diferencia en las variables clínicas (Becker 1967; Kuldau y cols 1977; Walker y cols, 1969). No obstante, cuando el entrenamiento prevocacional es modificado mediante técnicas de refuerzo (remuneración económica) hay evidencias de que aumenta su efectividad. El efecto de las técnicas psicológicas como motivadores el entrenamiento prevocacional está menos claro (Crowter y cols, 2001). (Ver Tabla 10-2. Anexo 1).

Dos años después Twanley y cols (2003) realizan un nuevo metanálisis. Incluyen 11 ensayos controlados randomizados que comparan las técnicas de empleo con apoyo, las técnicas de entrenamiento prevocacional y las variantes de entrenamiento prevocacional con incentivos. Las condiciones control son el tratamiento psiquiátrico estándar, programas de rehabilitación vocacional o intervenciones que difieren de la condición experimental por una sola variable (por ejemplo, trabajo remunerado versus no remunerado). El total de los participantes estudiados es de 1.617 con un tamaño muestral medio de 147 en un rango de 56 a 439. La mayor parte de los estudios han sido ya estudiados en el metanálisis anterior. En éste se incluyen dos estudios nuevos que vienen resumidos en la tabla 10-3 (anexo 1).

Las conclusiones a las que llegan los autores del metanálisis son las siguientes:

1. Los programas de empleo con apoyo en general y los de colocación individual con apoyo en particular generan consistentemente mejores resultados que las técnicas tradicionales de entrenamiento prevocacional tanto en lo referente a la consecución de empleo competitivo como cualquier otra técnica de empleo (51% de personas que consiguen en algún momento empleo competitivo con las primeras técnicas frente al 18% de las segundas). El tamaño del efecto de los estudios cuando comparan ambas técnicas es de 0,79 lo que señala a las técnicas de empleo con apoyo como una práctica basada en la evidencia. Las personas que se someten a técnicas de empleo con apoyo o colocación individual con apoyo tienen una probabilidad cuatro veces mayor de conseguir empleo competitivo que las personas que siguen tratamiento psiquiátrico estándar (OR= 4,14; IC: 1,73-9,93).
2. Aunque las técnicas de empleo con apoyo y colocación individual con apoyo son la técnica de rehabilitación ocupacional más efectiva, no hay que olvidar que la mitad (49%) de los participantes en estas técnicas no consiguen trabajo en ningún momento del seguimiento de los estudios.
3. Cuando las técnicas de entrenamiento prevocacional son mejoradas con remuneración económica el porcentaje de personas trabajando en algún momento del seguimiento aumenta drásticamente (Bell y cols, 1996). El mismo efecto sucede cuando esta técnica es reforzada mediante el contacto personal mensual con el líder del grupo de entrenamiento en habilidades de trabajo (Tsang y Pearson, 2001).
4. Ni los factores demográficos (edad, sexo, educación, etnia) ni los clínicos (diagnóstico, grado de discapacidad, severidad de los síntomas psiquiátricos o comorbilidad con el consumo de drogas) parecen predecir un mejor o peor resultado en cuanto a la consecución de empleo en el único estudio que ha analizado estos factores (Bond y cols, 2001). La única variable que parece predecir mejores resultados es la experiencia laboral pasada (Bond y cols, 2001). Incluso para las personas con ninguna experiencia laboral, las técnicas de colocación individual con apoyo, obtienen mejores resultados (Bond y cols, 2001).

El último metanálisis (guía NICE 2009) agrupa los 18 ensayos clínicos de la revisión Cochrane (Crowter y cols, 2001) y añade otros dos nuevos. Las conclusiones vuelven a coincidir: a) el empleo con apoyo tiene un claro efecto positivo sobre las posibilidades de encontrar empleo en el grupo de personas con enfermedad mental grave cuando se le compara con los cuidados psiquiátricos estándar, b) el empleo con apoyo tiene un efecto sobre las perspectivas de encontrar empleo y de mantenerlo claramente superior a las técnicas de entrenamiento prevocacional, c) las técnicas de entrenamiento prevocacional no han demostrado mayor eficacia que los cuidados psiquiátricos estándar en la consecución de los objetivos anteriores y d) algunas evidencias apuntan a que las técnicas de entrenamiento prevocacional aumentan discretamente esta eficacia cuando se complementan con intervenciones psicológicas o refuerzos remunerados.

Con posterioridad a estos metanálisis, podemos citar dos estudios randomizados que comparan la eficacia de las técnicas de rehabilitación vocacional y que refrendan los resultados anteriores.

El estudio de Hartford (Mueser y cols, 2004) compara 3 diferentes abordajes en rehabilitación vocacional: colocación individual con apoyo o modelo de empleo con ayuda (CIA), un programa de rehabilitación psicosocial basado en las técnicas de entrenamiento prevocacional y empleo transicional (EPV) y un tercero con servicios psiquiátricos estandarizados (SE). En este caso, 204 pacientes en desempleo con TMS (46% afroamericanos y 30% latinos) fueron randomizados a uno de los 3 modelos y seguidos durante dos años. Sin embargo, la evaluación no fue ciega, los evaluadores conocían la modalidad de intervención del encuestado. Los clientes en el primero modelo (CIA) tuvieron significativamente mejores resultados en el empleo que los clientes de los otros dos grupos (EPV y SE) (73,9% vs 18,2% vs 27,5% respectivamente). Una serie de parámetros no relacionados con aspectos vocacionales fueron medidos: síntomas psiquiátricos, funcionamiento general, social y redes sociales, calidad de vida y autoestima. En estos últimos parámetros solamente el GAS (Escala de Funcionamiento Global) y el Factor Cognitivo de la PANSS adquirirían significación en cuanto a mejoría sostenida en el tiempo.

El estudio Hartford encuentra, además, que los pacientes que siguen el modelo de colocación individual con apoyo encuentran significativamente menos empleo en áreas relacionadas con los puestos bajos de servicios y hostelería (por ejemplo, cajero en un restaurante de comida rápida) y que suelen conducir a bajos niveles de satisfacción laboral, que los pacientes que siguen tratamiento en el modelo de entrenamiento prevocacional o tratamiento psiquiátrico estándar. En este sentido, y de acuerdo con este estudio, las técnicas de colocación individual con apoyo atienden mejor a las preferencias de sus usuarios que suelen preferir empleos de "oficina" y no muestran mucho agrado por empleos de servicios (Mueser y cols, 2004).

El segundo ensayo randomizado (Burns y cols, 2007) se realizó en Europa, concretamente en seis ciudades de distintos países europeos. En un intento de medir la efectividad del mismo y comprobarlo si persiste su efectividad bajo modelos de mercado laboral europeo y con sistemas de protección social como los europeos, 312 pacientes con trastorno mental severo fueron asignados aleatoriamente en 6 centros europeos para recibir colocación individual con apoyo (CIA) o servicios de orientación vocacional (SOV). Tras un seguimiento de 18 meses se hizo una evaluación sobre el alcance del empleo competitivo en ambos grupos. El primer modelo (CIA) fue más efectivo que la orientación vocacional estándar para cualquiera de los datos prospectivos de empleo. El 55% de los pacientes en rehabilitación mediante CIA trabajaron al menos un día comparado con el 28% de los que se beneficiaron del segundo modelo (SOV) (diferencia del 26,9% con un IC al 95% de 16,4 a 37,4). En los segundos (SOV), además, había más probabilidad para el abandono de la rehabilitación vocacional (45% versus 20%, diferencia del -32,1% con un IC al 95% de -41,5 a -22,7) y mayor probabilidad de reingreso hospitalario en el hospital respecto a los que recibieron el primero tipo de abordaje (CIA) (31% versus 20%, diferencia de -11,2 con un IC al 95% de -21,5 a -0,90) (Ib).

La importancia de este estudio europeo reside en apuntar diferencias regionales y similitudes en relación con los EEUU:

1. La técnica de colocación individual con apoyo es, al igual que en los EEUU, más efectiva que otros abordajes de rehabilitación vocacional a pesar de las diferencias de los mercados laborales en ambos continentes.
2. A diferencia de los estudios americanos, el contexto socioeconómico sí influye en la probabilidad de obtener trabajo competitivo, siendo esta menor en los países europeos donde el crecimiento económico está ralentizado.
3. Los beneficios económicos que los sistemas de bienestar europeos proporcionan a los pacientes suponen, en este estudio, una dificultad añadida en el éxito en la consecución de empleo al desincentivar la búsqueda del mismo. Según los autores, existen una asociación negativa con la técnica de colocación individual con apoyo aunque el tamaño del efecto no era significativo.

5.1.3. Rehabilitación vocacional y deterioro cognitivo

Durante los últimos años se ha publicado numerosos estudios que han encontrado una asociación entre la capacidad de obtener empleo y el deterioro neuropsicológico de los pacientes.

Un grupo de estudios han determinado que el deterioro neuropsicológico se asocia con el éxito a la hora de conseguir empleo. Gold y cols, (2002) en un estudio de seguimiento durante 24 meses a una muestra de 150 pacientes determinaron que la cognición y la capacidad de mantener empleo estaban correlacionados de forma importante a través de variables como el CI, atención, memoria de trabajo y resolución de problemas.

En el estudio CATIE los autores examinan factores asociados con la participación en empleo competitivo y otras actividades vocacionales en un extenso grupo de pacientes con esquizofrenia que participaron en el CATIE (Rosenheck y cols, 2006). Se realizó un seguimiento a una muestra de 1400 pacientes. Se examinó la relación entre empleo competitivo y características sociodemográficas, síntomas, función neurocognitiva, disponibilidad de servicios de rehabilitación y datos locales de desempleo. Las cifras de empleo competitivo son muy discretas 14,5% y no competitivo 12,6% siendo el resto (72,9%) de desempleo. La participación en el empleo estaba correlacionada con menor severidad de los síntomas, mejor funcionamiento neurocognitivo y mejores aspectos de funcionamiento intrapsíquico que incluía motivación, empatía, y otras características psicológicas. Así mismo, dicha participación en el empleo también correlacionaba negativamente con la percepción de una ayuda por incapacidad o minusvalía o ser de color. Por último, una buena accesibilidad a servicios de rehabilitación también correlacionaba con tener empleo competitivo u otro.

Hay, al menos, dos ensayos clínicos randomizados que demuestran que la combinación de rehabilitación cognitiva más rehabilitación vocacional atenúa la severidad del deterioro cognitivo de los pacientes. Fiszdon y cols, (2006) y Greig y cols, (2007) así lo demuestran en estudios recientes.

Sin embargo, hay muy pocos ensayos clínicos randomizados que determinen el efecto potenciador de la rehabilitación cognitiva sobre la rehabilitación vocacional a la hora de aumentar el éxito en la consecución de empleo. (Ver tabla 10-4. Anexo 1).

Un primer ensayo randomizado realizado en Suiza (Vauth y cols, 2005), siguió durante 12 meses una muestra de 138 pacientes ingresados en una unidad de rehabilitación con el diagnóstico de esquizofrenia. Los pacientes fueron asignados a tres modalidades de tratamiento: a) rehabilitación cognitiva asistida por ordenador más rehabilitación vocacional, b) entrenamiento para el manejo propio de los síntomas negativos más rehabilitación vocacional y c) solamente rehabilitación vocacional. El modelo de rehabilitación vocacional de este estudio se acerca al de entrenamiento prevocacional con empleo transicional.

Los resultados demostraron un mayor éxito a la hora de conseguir empleo de la combinación de rehabilitación cognitiva más rehabilitación vocacional que la rehabilitación vocacional sola. El segundo mo-

delo que incidía en el tratamiento de síntomas negativos no demostró mayor eficacia que el entrenamiento vocacional solo. Un subanálisis de sus resultados apuntaron a que una mejoría en la memoria verbal de corto y largo plazo predecía una mayor proporción de la varianza de éxito a la hora de encontrar empleo que la experiencia laboral previa a la enfermedad.

Un segundo ensayo clínico randomizado (McGurk y cols, 2007) estudió una muestra de 44 pacientes en Nueva York. De este grupo 21 pacientes fueron sometidos a un abordaje consistente exclusivamente en la modalidad de empleo con apoyo y otros 23 a un abordaje mixto de empleo con apoyo más un entrenamiento cognitivo computadorizado de una hora de duración durante 12 semanas. En una evaluación realizada 2 a 3 años después se determinó que el grupo que recibió el tratamiento combinado obtuvo más empleos (1,35 versus 0,14), trabajaron más horas (848,58 versus 94,64) y sus salarios fueron superiores (5.320,19 versus 530,18). Al cabo de tres meses de finalizado el tratamiento de rehabilitación cognitiva, el grupo que la recibió mostró un mejor rendimiento neuropsicológico, menor severidad de los síntomas depresivos y menor preocupación autista. Estas medidas no fueron reevaluadas al finalizar el estudio. Desafortunadamente, la ausencia de un grupo control no excluye la alta probabilidad de que el grupo que recibió la modalidad combinada de tratamiento recibiera una atención del staff superior al otro grupo. (Ver tabla 10-4).

5.1.4. Rehabilitación vocacional en la esquizofrenia refractaria

La rehabilitación vocacional es un conjunto de técnicas dedicadas a facilitar el acceso al empleo en personas con trastorno mental grave. Este epígrafe incluye en la mayor parte de los estudios las grandes psicosis (esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo) y, en algunos estudios, hasta casos de trastornos de personalidad.

Muy pocos de los ensayos clínicos citados se centran en casos de esquizofrenia exclusivamente como son los estudios de Vauth y cols, 2005. No hay estudio alguno que estudie el impacto de las medidas de rehabilitación vocacional en personas con esquizofrenia refractaria a tratamiento. Desconocemos si la eficacia de dichas medidas es mayor, igual o peor que en la esquizofrenia estándar en su capacidad de facilitar a los pacientes la obtención de empleo.

5.1.5. Conclusiones

- a) Las técnicas de rehabilitación vocacional son más eficaces que el tratamiento psiquiátrico estándar (comunitario u hospitalario) a la hora de facilitar a los pacientes con trastorno mental grave la obtención de empleo.
- b) Las técnicas de empleo con apoyo (y su variante de colocación individual con apoyo) son más eficaces que las técnicas de entrenamiento prevocacional en los pacientes con patología mental grave a la hora de facilitarles la obtención de empleo.
- c) Las técnicas de rehabilitación vocacional no modifican más que el tratamiento psiquiátrico estándar la severidad de los síntomas de la esquizofrenia.
- d) Aunque no se ha estudiado en los ensayos el rendimiento de estas técnicas en la esquizofrenia, del hecho de que el mayor porcentaje de los pacientes de cada muestra sufre de esquizofrenia y de un ensayo clínico randomizado que incluyó exclusivamente personas con este diagnóstico (Vauth y cols, 2005) podemos afirmar con un alto grado de probabilidad que las conclusiones anteriores se aplican a la esquizofrenia.
- e) La influencia que la severidad de la psicopatología de la enfermedad pudiera tener sobre el rendimiento de estas técnicas es aún desconocida ya que ha sido escasamente estudiado y los escasos resultados que existen son contradictorios. Sin embargo, los factores sociodemográficos o étnicos no influyen en los resultados.

- f) Desconocemos el impacto mayor, igual o menor que la refractariedad al tratamiento en la esquizofrenia pudiera tener sobre la eficacia de las técnicas de rehabilitación vocacional. Sin embargo, en nuestra opinión los resultados de eficacia hallados en la esquizofrenia estándar pueden ser aplicados a la esquizofrenia refractaria aunque se rebajara la eficacia de estas medidas.
- g) El deterioro neuropsicológico presente en la esquizofrenia parece predecir una peor capacidad de encontrar y mantener empleo. Las técnicas de rehabilitación neuropsicológica asociadas con las de rehabilitación vocacional parecen aumentar las eficacias de estas últimas a la hora de facilitar a los pacientes la obtención de empleo.
- h) A pesar de la mayor eficacia de estas técnicas de rehabilitación vocacional en la obtención de empleo cuando se la compara con el tratamiento psiquiátrico estándar, en el mejor de los resultados, un 49% de los pacientes fracasan en este objetivo. Algunos ensayos han demostrado que técnicas psicológicas motivadoras, la compensación económica o la rehabilitación neuropsicológica podrían aumentar la eficacia de estas medidas.
- i) Los estudios han sido casi exclusivamente realizados en los EEUU con unas características peculiares (ausencia de beneficios derivados del estado del bienestar, alta flexibilidad en el mercado laboral y ética del trabajo socialmente aceptada). No está claro que la efectividad sea la misma en los países de la UE aunque un estudio específicamente realizado en esta área mantiene los resultados de eficacia hallados en los EEUU.

5.1.6. Recomendaciones

1. No hay evidencias en un sentido u otro que las técnicas de rehabilitación vocacional sean más o menos efectivas en el subgrupo de esquizofrenia refractaria en relación con pacientes con esquizofrenia estándar.
2. Recomendamos aplicar estas técnicas igualmente a las personas con esquizofrenia refractaria con el objetivo de facilitarles el acceso al empleo. Atendiendo a la evidencia la modalidad de rehabilitación vocacional recomendable es la de empleo con apoyo o sus variantes (colocación individual con apoyo). Igualmente se recomienda reforzar esta modalidad de rehabilitación con técnicas de rehabilitación cognitiva y motivadoras para aumentar la eficacia de la misma.

5.1.7. Bibliografía rehabilitación vocacional

1. Anthony WA, Blanc, A. Supported employment for persons who are psychiatrically disabled: an historical and conceptual perspective. *Psychosoc Rehabil J.* 1987; 11: 5-23.
2. Becker RE. An evaluation of a rehabilitation program for chronically hospitalised psychiatric patients. *Soc Psychiatry.* 1967; 2:32-8.
3. Becker DR, Drake RE. Individual placement & support: a community mental health center approach to vocational rehabilitation. *Community Ment Health J.* 1994; 30(2): 193-206.
4. Bell MD, Bryson GJ, Greig TC, Fiszdon JM, Wexler BE. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: Productivity outcomes at 6- and 12-month follow-ups. *J Rehabil Res Dev.* 2005 Nov-Dec; 42(6): 829-38.
5. Blankertz L, Robinson S. Adding a vocational focus to mental health rehabilitation. *Psychiatr Serv.* 1996; 47:1216-22.
6. Bond, GR. Vocational rehabilitation. In: Lieberman RP (editors): *Handbook of psychiatric rehabilitation.* New York: Macmillan; 1992. p.244-275.
7. Bond GR, Dietzen LL, McGrew JH, Miller LD. Accelerating entry into supported employment for persons with severe psychiatric disabilities. *Rehabil Psychol.* 1995; 40:91-111 [A-].

8. Bond GR, Drake RE, Mueser KT, Becker DR. An update on supported employment for people with severe mental illness. *Psychiatric Serv.* 1997; 48(3): 265-284.
9. Bond GR. Principles of the Individual Placement and Support model: empirical support. *Psychosoc Rehabil J.* 1998; 22: 11-23 [G].
10. Bond GR, Becker DR, Drake RE, Rapp CA, Meisler N, Lehman AF, Bell MD, Blyler CR. Implementing supported employment as an evidence-based practice. *Psychiatr Serv.* 2001; 52: 313-322.
11. Burns T, Catty J, Becker T, Drake R, Fioritti A, Knapp M, Lauber C, Röss W, van Busschbach J. *Lancet.* 2007; 370: 1.146-52.
12. Connors KA, Graham RS, Pulso R. Playing the store: where is the vocational in psychiatric rehabilitation? *Psychosoc Rehabil J.* 1987; 10(3): 21-33.
13. Crowther RE, Marshall M, Bond GR, Huxley P. Helping people with severe mental illness to obtain work: systematic review. *Br Med J.* 2001; 322: 204-208 [E].
14. Drake RE, Becker DR, Biesanz JC, Torrey WC, McHugo GJ, Wyzik PF. Rehabilitative day treatment vs supported employment, I: vocational outcomes. *Community Ment Health J.* 1994; 30: 519-532 [D].
15. Drake RE, Becker DR, Biesanz JC, Wyzik PF, Torrey WC. Day treatment versus supported employment for persons with severe mental illness: a replication study. *Psychiatr Serv.* 1996(a); 47: 1.125-1.127 [A-].
16. Drake RE, McHugo GJ, Becker DR, Anthony WA, Clark RE. The New Hampshire study of supported employment for people with severe mental illness. *J Consult Clin Psychol.* 1996(b); 64:391-399 [A-].
17. Drake RE, McHugo GJ, Bebout RR, Becker DR, Harris M, Bondç GR, Quimby E. A randomized clinical trial of supported employment for inner-city patients with severe mental disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56: 627-633.
18. Fiszdon JM, Choi J, Bryson GJ, Bell MD. Impact of intellectual status on response to cognitive task training in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006 Oct; 87(1-3):261-9.
19. Gurvey R, Bedell JR. Supported employment in vocational rehabilitation, in *Psychological Assessment and Treatment of Persons With Severe Mental Disorders.* Edited by Bedell JR. Washington, DC. Taylor & Francis; 1994. p.151-175.
20. Gold JM, Goldberg RW, McNary SW, Dixon LB, Lehman AF. Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(8): 1.395-1.402.
21. Greig TC, Zito W, Wexler BE, Fiszdon J, Bell MD. Improved cognitive function in schizophrenia after one year of cognitive training and vocational services. *Schizophr Res.* 2007 Nov; 96(1-3): 156-61.
22. Kline MN, Hoisington V. Placing the psychiatrically disabled: a look at work values. *Rehabil Couns Bull.* 1981: 366-9.
23. Kuldau JM, Dirk, SJ. Controlled evaluation of a hospital originated community transitional system. *Arch Gen Psychiatry.* 1977; 34: 1.331-40.
24. Macias C, Kinney R, Rodican C. Transitional employment: an evaluative description of Fountain House Practice. *J Vocat Rehabil.* 1995; 5: 151-158.
25. McFarlane WR, Stastny P, Deakins S, Dushay R. Employment outcomes in family-aided assertive community treatment (FACT). Presented at the Institute on Psychiatric Services, Boston; 1995.
26. McFarlane WR, Dushay RA, Deakins SM, Stastny P, Lukens EP, Toran J, Link B. Employment outcomes in family-aided assertive community treatment. *Am J Orthopsychiatry.* 2000; 70: 203-214.
27. McGurk SR, Mueser KT, Feldman K, Wolfe R, Pascaris A. Cognitive training for supported employment: 2-3 year outcomes of a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007 Mar; 164(3): 437-41.

28. Mueser KT, Clark RE, Haines M, Drake RE, McHugo GJ, Bond GR, Becker DR, Essock SM, Wolfe R, Swain K. The Hartford study of supported employment for severe mental illness. *J Consult Clin Psychol.* 2004; 72(3): 479-490.
29. (NICE) National Collaborating Center for Mental Health: Vocational Rehabilitation. En: *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and Management of schizophrenia in primary care and secondary care (update).* London: Royal College of Psychiatrists y British Psychological Society; 2009: 269-273.
30. Rosenheck R, Leslie D, Keefe R, McEvoy J, Swartz M, Perkins D, Stroup S, Hsiao JK, Lieberman J; CATIE Study Investigators Group. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006 Mar; 163(3):411-7.
31. Tsang HW, Pearson V. Work-related social skills training for people with schizophrenia in Hong Kong. *Schizophr Bull.* 2001; 27: 139-148.
32. Twamley EW, Jeste DV, Lehman AF. Vocational rehabilitation in schizophrenia and other psychotic disorders: a literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nerv Ment Dis.* 2003; 191: 515-523.
33. Vauth R, Corrigan PW, Clauss M, Dietl M, Dreher-Rudolph M, Stieglitz RD, Vater R. Cognitive strategies versus self-management skills as adjunct to vocational rehabilitation. *Schizophr Bull.* 2005 Jan; 31(1): 55-66.
34. Walker R, Winick W, Fros, ES, Lieberman JM. Social restoration of hospitalised psychiatric patients through a program of special employment in industry. *Rehabil Lit.* 1969; 30: 297-303.

5.2. INTERVENCIONES FAMILIARES

5.2.1. Introducción

Hasta principios de 1980, los familiares y otras personas allegadas a los pacientes con esquizofrenia eran a menudo excluidos del tratamiento por parte de los servicios de salud mental. Sin embargo, se produjo un cambio por parte de los profesionales en relación con familiares y cuidadores a quienes consideraron a partir de entonces los mejores aliados en el manejo de la esquizofrenia (Hirsch & Weinberger). Varios factores explican este cambio conceptual: a) el descubrimiento de que un ambiente familiar negativo puede ser predictor de recaídas, b) el reconocimiento del impacto que supone el cuidado de los pacientes en los familiares y c) la fuerte insatisfacción expresada por algunos miembros de la familia sobre el trato recibido por los servicios de salud mental.

Durante las últimas décadas se ha considerado a familiares y cuidadores como el mayor sistema de soporte para los pacientes. Por ello siempre que sea posible conviene implicar a todos ellos en el proceso terapéutico. Hoy en día las intervenciones familiares se agrupan dentro de aquellos tratamientos psicosociales de evidencia consistentemente demostrada. (Guía APA 2006).

El desarrollo de estas intervenciones en el tratamiento de la Esquizofrenia surgió a partir del modelo explicativo de enfermedad "estrés-vulnerabilidad-afrontamiento". Según este modelo, a la vulnerabilidad biológica se añaden una serie de estresores ambientales (entre los que se encuentra el ambiente familiar), los cuales favorecerían la aparición de sintomatología y/o de recaídas. En el lado opuesto, las capacidades de afrontamiento actuarían como protectores, minimizando los efectos de los primeros (Nuechterlein y Dawson, 1984).

A partir de este modelo aparecieron los primeros estudios sobre el entorno familiar y su posible influencia en el curso de la enfermedad (Brown et al. 1972; Vaughn & Leff, 1976; Bebbington & Kuipers, 1994). Estos autores demostraron que altos niveles de criticismo, hostilidad o excesiva sobreprotección en familiares

de pacientes con esquizofrenia, factores que fueron agrupados bajo el epígrafe de “altos niveles de Emoción Expresada (EE)”, predicen recaídas en los siguientes nueve meses tras una remisión.

La validez del constructo “Emoción Expresada” para la predicción de recaídas ha sido confirmada posteriormente por un gran número de estudios controlados realizados en distintos países y distintas culturas (Butzlaff y Hooley, 1998). A partir de estos resultados se han ido investigando distintos tipos de intervenciones en las que se incluyen a familiares y otros cuidadores con el objetivo de mejorar el curso de la enfermedad.

En la actualidad las Intervenciones Familiares en la esquizofrenia derivan de ideas de la psicología de la conducta y sistémica, adaptadas a las necesidades de familiares de personas con psicosis. Más recientemente, ha crecido en importancia las visiones cognitivas de las dificultades intrafamiliares.

Los modelos que se han ido desarrollando tienen una serie de objetivos comunes (NICE, 2009): a) ayudar a las familias en afrontar los problemas de sus familiares enfermos de manera más eficaz, b) proporcionar a las familias apoyo y educación, c) contribuir a la reducción de estrés, d) mejorar los modos mediante los que cada miembro de la familia negocia y comunica los problemas y e) prevenir las recaídas de la enfermedad.

5.2.2. Definición y características diferenciales de las Intervenciones Familiares

A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado distintos modelos de intervención familiar, existiendo una amplia variedad de formatos. Al revisar la literatura existente sobre intervenciones familiares, encontramos un solapamiento de la bibliografía entre dichas intervenciones y los programas psicoeducativos. Esto es debido a que la mayoría de estudios sobre psicoeducación se han llevado a cabo en grupos de familiares y pacientes, existiendo muy pocos estudios en los que dicha estrategia se haya dirigido exclusivamente a pacientes. Por otro lado, la mayoría de intervenciones familiares se basan en un modelo psicoeducativo, en ocasiones aplicado de forma exclusiva y en otros casos en combinación con otras estrategias de intervención familiar.

Algunas guías como la GEOPTTE 2005, se refiere a las “intervenciones psicoeducativas y de soporte familiar” como intervención única dentro de los distintos abordajes psicosociales. También la guía de la APA 2006 se centra en las intervenciones familiares de modalidad psicoeducativa. Dichas intervenciones se encargan de proveer información estructurada sobre la naturaleza y características de la enfermedad, resolver problemas acerca del manejo de la misma, mejorar la comunicación familiar y aumentar las estrategias de afrontamiento ante sentimientos de estigma, desmoralización y aislamiento.

Existen distintos modelos de intervención familiar que se han ido desarrollando en las últimas décadas basándose en los modelos originales de Falloon y cols, (1985) (terapia familiar conductual), Leff y cols, (1985) (método psicoeducativo), Tarrier y cols, (1989) (aproximación conductual) y Hogarty y cols, (1991) (modelo psicoeducativo).

Nosotros optamos por la definición que la guía NICE (2009) realiza de Intervención Familiar y que la concibe como un conjunto discreto de intervenciones psicológicas donde las sesiones familiares tienen una función específica de apoyo, educacional o terapéutica y contiene, al menos, alguno de los siguientes componentes:

- a. Resolución de problemas o trabajo de intervención en crisis.
- b. Intervención con el usuario de servicios identificado.

Todas las aproximaciones tienen más puntos en común que en contra, diferenciándose en los siguientes parámetros:

1. Duración del programa:
 - a. Terapias de corto plazo (menos de nueve meses)
 - b. Terapias de largo plazo (entre nueve meses y 2 a 3 años)

2. Formato (número de sesiones, frecuencia).
3. Lugar donde se desarrollan (en casa, en el hospital, en un centro ambulatorio).
4. Grupos de participantes. Las familias pueden ser vistas individualmente (Falloon y cols, 1985; Hogarty y cols, 1991) o en grupos familiares (Vaughn y cols, 1992; McFarlane 1995; Dyck 2000 y 2002). Además, los pacientes pueden ser incluidos o no.

5.2.3. Estudios de eficacia de la Intervención Familiar en la esquizofrenia

Numerosos estudios controlados han comparado el tratamiento estándar con la terapia familiar. Los resultados son difícilmente valorables en su conjunto por la diversidad de estudios y formatos. Sin embargo, la mayoría coinciden al concluir que la terapia familiar tiene un efecto significativo en la reducción de la tasa de recaídas. (Sellwood y cols, 2007; Bäuml y cols, 2006; McFarlane y cols, 2003; Ran y cols, 2003; Bustillo y cols, 2001; Tomaras y cols, 2000; Barrowclough y cols, 1999; Penn y cols, 1996; Randolph y cols, 1994; Xiong y cols, 1994; Zhang y cols, 1994; Hogarty y cols, 1991; Tarrier y cols, 1989, 1994, 1999; Falloon y cols, 1985; Goldstein y cols, 1978). Algún estudio aislado (Vaughan y cols, 1992), no han encontrado este efecto al comparar la intervención familiar con un grupo control. Los autores se plantean diversas razones para este resultado dada la evidencia a favor de dichas intervenciones en la reducción de recaídas (exclusión del paciente de los grupos, no control sobre la medicación, corta duración de la intervención). Este resultado negativo es importante para identificar posibles factores que puedan influir a la hora de elaborar la intervención.

Estudios metanalíticos sobre la eficacia de las Intervenciones Familiares en la esquizofrenia. (Ver Tabla 11-1. Anexo 1)

En una primera revisión realizada en 1994 (Mari y Streiner), a través del estudio de 6 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, encuentran que la intervención familiar reduce las recaídas a los 6-9 meses pero no a los 24 meses.

Sin embargo, los metanálisis publicados durante la última década han demostrado consistentemente los mismos resultados entre ellos, resaltando la reducción en la tasa de recaídas, reducción del número de reingresos hospitalarios y mejora en la adherencia al tratamiento (Pilling y cols, 2002). Por su parte, Pitschel-Walz y cols, (2001) concluyen que la tasa de recaídas en pacientes esquizofrénicos puede ser reducida en un 20 % si los familiares son incluidos en el tratamiento. Además, resaltan que si las intervenciones familiares continúan durante más de 3 meses el efecto es especialmente marcado. Según los resultados de este metanálisis no existen diferencias al comparar las distintas intervenciones familiares entre sí.

Otra revisión reciente realizada por Pharoah y cols, (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006) selecciona 15 estudios aleatorizados o cuasi-aleatorizados centrados en familias de pacientes con esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos y compara el efecto de este tipo de intervenciones con un tratamiento estándar. Sus resultados coinciden con los ya mencionados, destacando el mayor beneficio de la intervención familiar en la disminución del riesgo de recaídas. Además, obtiene una reducción en los ingresos hospitalarios y un efecto positivo sobre la adherencia al tratamiento, la discapacidad en el ámbito social (Falloon y cols, 1987) y los niveles de emoción expresada dentro de la familia.

La guía NICE (2009), tras revisar 32 ensayos clínicos concluye que la evidencia clínica a favor de la eficacia de las Intervenciones Familiares en la esquizofrenia es robusta y consistente. Cuando son comparadas con el tratamiento psiquiátrico estándar, las Intervenciones familiares:

1. Muestran una reducción del riesgo de recaída con un NNT de 4 (IC al 95% 3,23 a 5,88) al final del tratamiento y que aumenta hasta 6 (IC al 95% 3,85 a 9,09) al cabo de 12 meses del fin del tratamiento.
2. Reducen los ingresos hospitalarios durante el tratamiento y la severidad de los síntomas tanto durante la intervención como tras 24 meses después del fin del tratamiento.

3. Puede ser eficaz en mejorar el funcionamiento social y el conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad. Sobre estos aspectos la fuerza de las evidencias actuales es menor.

Otras guías clínicas de esquizofrenia llegaron a conclusiones muy similares. La guía de práctica clínica del colegio de psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, 2005), las guías de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP, 2005) o el grupo de investigación sobre los factores pronóstico de los pacientes con esquizofrenia (PORT, 2004), concluyen con los mismos resultados.

Evidencias sobre aspectos específicos de las Intervenciones Familiares

1. *Duración de las intervenciones:* la mayoría de programas oscilan entre los 9 meses y los 2 ó 3 años, ya que se considera que es necesaria una mayor duración de los programas (de al menos 9 meses), para alcanzar un cambio clínico significativo. (Mari y Streiner 1994; Pitschel-Waltz y cols, 2001; Pilling y cols, 2002). Además, existe alguna evidencia de la mayor eficacia de las intervenciones largas en el coste económico, dado que disminuyen el número de días de hospitalización. (Tarrier y cols, 1991). En este sentido, la guía clínica de esquizofrenia de la APA (2006) concluye que los programas de Intervención Familiar deben tener una duración mínima de 9 meses para demostrar eficacia. La guía NICE (2009), en base a los estudios revisados, propone una duración de entre 3 meses y 1 año con un mínimo de 10 sesiones planificadas.

Existen estudios de terapias a corto plazo, de menos de 9 meses de duración, los cuales se han centrado fundamentalmente en proveer educación (Birchwood y cols, 1992; Vaughan y cols, 1992) y mejorar el funcionamiento familiar (Mills y Hansen, 1991). Los resultados demuestran que mejoran el entendimiento por parte de los familiares de la enfermedad y que dicho efecto se mantiene al menos por breves períodos de tiempo; sin embargo, en el resto de variables (carga familiar, ajuste social, sintomatología o recaídas) los efectos son limitados. Sin embargo, un estudio reciente (Li Z, 2005) con un programa psicoeducativo de 3 meses de duración encuentra una significativa mejoría en el conocimiento sobre la enfermedad, las puntuaciones en la sintomatología y el funcionamiento global en el seguimiento a los 9 meses tras el tratamiento.

2. *Participantes en las Intervenciones familiares:* las familias pueden ser vistas individualmente (Falloon y cols, 1985; Hogarty y cols, 1991) o en grupos familiares (Vaughn y cols, 1992; McFarlane y cols, 1995; Dyck y cols, 2000 y 2002). Además, los pacientes pueden ser incluidos o no. Los elementos de dichas intervenciones todavía no han sido definidos con precisión. Dos estudios compararon la eficacia de la terapia familiar individual con respecto a la grupal (Leff y cols, 1989; McFarlane y cols, 1995). El primero de ellos considera que el procedimiento con mejor coste-beneficio es la combinación de grupos multifamiliares junto con terapia familiar individual. Por su parte McFarlane, encontró que la protección contra las recaídas era un tanto superior cuando la intervención era llevada a cabo en grupos de varias familias. Sin embargo, las diferencias encontradas son pequeñas y contradictorias con respecto a los resultados de otras revisiones en las que se demuestra que la intervención familiar individual es más eficaz que las intervenciones de varios grupos familiares (Pilling y cols, 2002). Por lo que se puede observar no hay datos concluyentes a este respecto. De hecho, las recomendaciones de las guías se basan más en las costumbres y la sociología de cada país que en las evidencias empíricas sobre su eficacia. Así la guía NICE (2009) se inclina por el formato individual en detrimento del grupal atendiendo a las preferencias de las familias e investigadores británicos que prefieren las actividades individuales. En otros países, por el contrario, se opta por actividades grupales multifamiliares.

Recientemente han empezado a funcionar intervenciones con un nuevo enfoque. Son las intervenciones familiares llevadas a cabo por miembros de otras familias en vez de por profesionales de la salud mental. Dichos programas están demostrando cierta evidencia de eficacia en reducir la carga familiar subjetiva y aumentar el conocimiento de la enfermedad mental (Dixon y cols, 2004), pero todavía se necesitan más estudios que lo corroboren.

3. *Modelo teórico de las Intervenciones Familiares*: no hay apenas estudios enfocados a demostrar la superior eficacia de un modelo de Intervención Familiar sobre otro. Schooler y cols, (1997) comparan dos tipos de intervenciones familiares sin diferencias significativas entre ambas en cuanto a la tasa de recaídas. Mueser y cols, (2001) comparan igualmente dos grupos de intervención familiar (de apoyo y conductual) con mejores resultados para el segundo grupo en la actitud de los familiares hacia los pacientes y la percepción de los pacientes hacia estos últimos. Sin embargo, en ambos grupos se observa mejoría en el funcionamiento social sin encontrar diferencias entre ambos. Birchwood y cols, (1992) comparan tres métodos de intervención psicoeducativa (en grupo, por correo o por video). Las diferencias a favor del grupo no se mantuvieron después de 6 meses de seguimiento. No obstante, se consiguieron resultados positivos, por lo que concluyen que lo importante es el aporte de información más que la forma en que se entregue dicha información. Un estudio reciente se ha propuesto analizar la efectividad de la terapia familiar sistémica en la esquizofrenia. Sus resultados informan de una mejoría del curso clínico y una mayor adherencia al tratamiento en aquellos pacientes que participaron en dicha terapia a los 12 meses de tratamiento en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo no encuentran diferencias en el seguimiento a 2 años. (Bressi y cols, 2008). Se necesitan más estudios para llegar a resultados más concluyentes.
4. *Ámbito de las Intervenciones Familiares*: la aplicación de este tipo de intervenciones no siempre es posible por cuestiones de practicidad y depende del marco institucional en el que nos movamos (Dixon y cols, 1999). En un ensayo clínico Barrowclough y cols, (1999) estudian la efectividad de dichas intervenciones en el ámbito ambulatorio. Aunque se demuestran los efectos positivos de dichas intervenciones, no ocultan los problemas de adherencia y enganche al programa por parte de pacientes y familiares y las dificultades para dirigirlo por parte de los profesionales. Por otra parte, Dyck y cols, (2002) analizan la efectividad de un tratamiento grupal multifamiliar en un medio ambulatorio y concluyen que presenta menores tasas de rehospitalización que el grupo que recibió tratamiento estándar, sin aumento de la carga de trabajo en los servicios extrahospitalarios.
5. *Categorías profesionales de los terapeutas*: hay muy pocos datos que permitan orientarnos sobre qué categorías profesionales están mejor capacitadas para esta modalidad de intervención terapéutica. En 28 ensayos clínicos estudiados por la guía NICE (2009) la categoría profesional más citada fue la de psicólogo clínico (14/28) junto con la de enfermera psiquiátrica (12/28). Otros profesionales citados fueron psiquiatras (10/28), trabajadores sociales (3/28) o graduados en psicología en estudios de postgrado (másteres) (2/28).

5.2.4. Estudios de eficacia de la Intervención Familiar en la esquizofrenia refractaria

No existen estudios en los que se examine la efectividad de estas intervenciones de manera específica en la esquizofrenia refractaria.

Como ya se comentará en el capítulo de psicoeducación, dos estudios (Grace y cols, 1996; Kotcher y cols, 1993) informan de los beneficios de una combinación de intervenciones psicosociales (soporte psicoterapéutico, programas estándar hospitalarios, programas de psicoeducación semanales y reuniones de apoyo mensuales para los familiares) dirigida a pacientes diagnosticados de esquizofrenia refractaria en cuanto a la reducción significativa de los síntomas, mejoría en el funcionamiento cognitivo y facilitación del manejo y adherencia al tratamiento con clozapina.

No obstante, la guía NICE (2009) en el apartado sobre las Intervenciones familiares para la esquizofrenia recomienda claramente esta modalidad terapéutica para los familiares de personas con esquizofrenia que:

- a. Han recaído recientemente o están en riesgo de recaída.
- b. Presentan síntomas persistentes de esquizofrenia.

5.2.5. Conclusiones

- a. Las Intervenciones familiares han demostrado su eficacia en la esquizofrenia de manera sostenida en los distintos estudios en los siguientes aspectos:
 1. Reducción de la tasa de recaídas.
 2. Reducción del número de reingresos.
 3. Reducción de los niveles de "emoción expresada" dentro de la familia.
- b. Aunque las evidencias empíricas son menores, otros aspectos donde las Intervenciones Familiares parecen mostrar eficacia son:
 1. Mejora de la discapacidad social.
 2. Conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad.
 3. Mejora de la adherencia al tratamiento.
- c. La eficacia de las Intervenciones Familiares en la esquizofrenia se demuestra cuando éstas se realizan durante un tiempo no inferior a nueve meses.
- d. No parece haber evidencias de una mayor eficacia de un modelo teórico de Intervención Familiar sobre otro.
- e. Aunque no hay un acuerdo común entre los diversos ensayos, la eficacia parece ser mayor cuando se realizan Intervenciones Familiares individualmente en cada núcleo familiar que en un modelo grupal interfamiliar. No obstante, este efecto pudiera ser dependiente de las características sociológicas de cada país.
- f. Es probable que la eficacia sea mayor cuando la persona afecta de esquizofrenia es incluida dentro del grupo objeto de la intervención.
- g. No hay suficientes estudios de ensayos que demuestren específicamente la eficacia de las Intervenciones Familiares en personas con esquizofrenia refractaria a tratamiento.

5.2.6. Recomendaciones

Aunque no hay estudios específicos acerca de la posible eficacia de las Intervenciones Familiares en la esquizofrenia refractaria a tratamiento, las áreas donde éstas han demostrado su eficacia en la esquizofrenia (reducción de la tasa de recaídas, reducción de la severidad de la psicopatología, reducción de los ingresos hospitalarios, reducción de los niveles de "emoción expresada" en la familia, mejora del funcionamiento social, mejora del conocimiento del paciente sobre su enfermedad y mejora de la adherencia al tratamiento) son todas especialmente deficitarias en el grupo de personas que no responden a los tratamientos.

En consecuencia, se recomienda "a priori" la inclusión de las Intervenciones Familiares en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria a tratamiento.

Las características de las Intervenciones Familiares que la guía NICE (2009) propone para la esquizofrenia estándar son:

1. Incluir a la persona con esquizofrenia siempre que sea posible.
2. Desarrollarlas en un período de tiempo recomendable de entre 3 meses y un año.
3. Incluir, al menos, diez sesiones planificadas.
4. Tener en cuenta las preferencias de la familia por sesiones individuales para cada familia o la modalidad grupal multifamiliar.

5. Tener en cuenta la relación entre el cuidador principal y la persona con esquizofrenia.
6. Concebir la intervención con una finalidad específicamente educativa, de apoyo y terapéutica e incluir trabajo de manejo de crisis y resolución de problemas.

En nuestra opinión, atendiendo a las evidencias publicadas y las características específicas de la esquizofrenia refractaria a tratamiento, el único punto que debe ser modificado es el número 2: Las Intervenciones Familiares en la esquizofrenia refractaria deben tener una duración mínima de nueve meses.

Tabla 11.1: Metanálisis y revisiones que estudian eficacia de las Intervenciones Familiares en esquizofrenia

5.2.7. Bibliografía de intervenciones familiares

1. Hirsch & Weinberger: Schizophrenia. Oxford (UK): Blackwell Science Ltd; 2003.
2. American Psychiatric Association: Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia (2ª ed.) En: "Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Compendio 2006". Barcelona: Ars Medica; 2006. p.349-598.
3. Barrowclough C, Tarrier N, Lewis S, Sellwood W, Mainwaring J, Quinn J, Hamlin C. Randomised controlled effectiveness trial of a needs-based psychosocial intervention service for carers of people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1999 Jun; 174: 505-11.
4. Bäuml J, Fröbose T, Kraemer S, Rentrop M and Pitschel-Walz G. Psychoeducation: A Basic Psychotherapeutic Intervention for Patients With Schizophrenia and Their Families. *Schizophr Bull*. 2006; 32(S1): S1-S9.
5. Bebbington P, Kuipers L. The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med*. 1994 Aug; 24(3): 707-18.
6. Birchwood M, Smith J, Cochrane R. Specific and non-specific effects of educational intervention for families living with schizophrenia. A comparison of three methods. *Br J Psychiatry*. 1992 Jun; 160: 806-14.
7. Bressi C, Manenti S, Frongia P, Porcellana M, Invernizzi G. Systemic family therapy in schizophrenia: a randomized clinical trial of effectiveness. *Psychother. Psychosom*. 2008; 77 (1): 43-9.
8. Brown GW, Birley JL, Wing JK. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *Br J Psychiatry*. 1972 Sep; 121(562): 241-58.
9. Bustillo J, Lauriello J, Horan W, Keith S. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. *Am J Psychiatry*. 2001 Feb; 158(2): 163-75.
10. Butzlaff RL, Hooley JM. Expressed emotion and psychiatric relapse: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jun; 55(6): 547-52.
11. Dixon L, Lyles A, Scott J, Lehman A, Postrado L, Goldman H, McGlynn E. Services to Families of Adults With Schizophrenia: From Treatment Recommendations to Dissemination. *Psychiatr Serv*. 1999 Feb; 50: 233-238.
12. Dixon L, Lucksted A, Stewart B, Burland J, Brown CH, Postrado, Mc Guire C, Hoffman M. Outcomes of the peer-taught 12-week family-to-family education program for severe mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109: 207-215.
13. Dyck DG, Short RA, Hendryx MS, Norell D, Myers M, Patterson T, McDonnell MG, McFarlane WR. Management of negative symptoms among patients with schizophrenia attending multiple-family groups. *Psychiatr Serv*. 2000 Apr; 51(4): 513-9.
14. Dyck DG, Hendryx MS, Short RA, Voss WD, McFarlane WR. Service use among patients with schizophrenia in psychoeducational multiple-family group treatment. *Psychiatric Serv*. 2002 Jun; 53(6).
15. Falloon IR, Boyd JL, McGill CW, Williamson M, Razani J, Moss HB, Gilderman AM, Simpson

- GM. Family management in the prevention of morbidity of schizophrenia. Clinical outcome of a two-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 1985 Sep; 42(9): 887-96.
16. Falloon IR, McGill CW, Boyd JL, Pederson J. Family management in the prevention of morbidity of schizophrenia: social outcome of a two-year longitudinal study. *Psychol Med*. 1987 Feb; 17(1): 59-66.
 17. Goldstein MJ, Rodnick EH, Evans JR, May PR, Steinberg MR. Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Oct; 35(10): 1.169-77.
 18. Grace J, Bellus SB, Raulin ML, Herz MI, Priest BL, Brenner V, Donnelly K, Smith P, Gunn S. Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. *Psychiatr Serv*. 1996 Jan;47(1): 41-5.
 19. Grupo GEOPTTE 2005: Funcionamiento social y tratamiento psicosocial. En: Guía GEOPTTE 2005.
 20. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, Kornblith SJ, Greenwald DP, Ulrich RF, Carter M. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia. II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment. *Environmental-Personal Indicators in the Course of Schizophrenia (EPICS) Research Group*. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Apr; 48(4): 340-7.
 21. Kotcher M, Smith TE. Three phases of clozapine treatment and phase-specific issues for patients and families. *Hosp Community Psychiatry*. 1993 Aug; 44(8): 744-7.
 22. Leff J, Berkowitz N, Shavit N, Strachan A, Glass I, Vaughn C. A trial of family therapy v. a relatives group for schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1989; 154: 58-66.
 23. Li Z, Arthur D. Family education for people with schizophrenia in Beijing, China. *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 339-345.
 24. Mari JJ, Streiner DL. An overview of family interventions and relapse on schizophrenia: meta-analysis of research findings. *Psychol Med*. 1994 Aug; 24(3): 565-78.
 25. McFarlane WR, Lukens E, Link B, Dushay R, Deakins SA, Newmark M, Dunne EJ, Horen B, Toran J. Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Aug; 52(8): 679-87.
 26. McFarlane WR, Dixon L, Lukens E, Lucksted A. Family psychoeducation and schizophrenia: a review of the literature. *J Marital Fam Ther*. 2003 Apr; 29(2): 223-45.
 27. Mueser KT, Sengupta A, Schooler NR, Bellack AS, Xie H, Glick ID, Keith SJ. Family treatment and medication dosage reduction in schizophrenia: effects on patient social functioning, family attitudes, and burden. *J Consult Clin Psychol*. 2001 Feb; 69(1): 3-12.
 28. (NICE) National Collaborating Center for Mental Health: Family Intervention. En: Schizophrenia. Core interventions in the treatment and Management of schizophrenia in primary care and secondary care (update). London: Royal College of Psychiatrists y British Psychological Society; 2009. p.228-242.
 29. Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*. 1984; 10(2): 300-12.
 30. Penn DL, Mueser KT. Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 May; 153(5): 607-17.
 31. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
 32. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med*. 2002 Jul; 32(5): 763-82.
 33. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizophrenia. A meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2001; 27: 73-92.

34. PORT: The schizophrenia patient outcomes research team: Updated Treatment Recommendations. *Schizophr Bull.* 2004; 30(2): 193-217.
35. Ran MS, Xiang MZ, Chan CL, Leff J, Simpson P, Huang MS, Shan YH, Li SG. Soc. Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing schizophrenia—a randomised controlled trial. *Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2003 Feb; 38(2): 69-75.
36. Randolph ET, Eth S, Glynn SM, Paz GG, Leong GB, Shaner AL, Strachan A, Van Vort W, Escobar JI, Liberman RP. Behavioural family management in schizophrenia. Outcome of a clinic-based intervention. *Br J Psychiatry.* 1994 Apr; 164(4): 501-6.
37. RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust NZ J Psychiatry.* 2005; 39:1-30.
38. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB, Matthews SM, Bellack AS, Glick ID, Hargreaves WA, Kane JM, Ninan PT, Frances A, Jacobs M, Lieberman JA, Mance R, Simpson GM, Woerner MG. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 May; 54(5): 453-63.
39. Sellwood W, Wittkowski A, Tarrier N, Barrowclough C. Needs-based cognitive-behavioural family intervention for patients suffering from schizophrenia: 5-year follow-up of a randomized controlled effectiveness trial. *Acta Psychiatry Scand.* 2007; 116: 447-452.
40. Tarrier N, Wittkowski A, Kinney C, McCarthy E, Morris J, Humphreys L. Durability of the effects of cognitive-behavioural therapy in the treatment of chronic schizophrenia: 12-month follow-up. *Br J Psychiatry.* 1999 Jun; 174:500-4.
41. Tarrier N, Barrowclough C, Porceddu K, Fitzpatrick E. The Salford Family Intervention Project: relapse rates of schizophrenia at five and eight years. *Br J Psychiatry.* 1994 Dec; 165(6): 829-32.
42. Tarrier N, Barrowclough C, Vaughn C, Bamrah JS, Porceddu K, Watts S, Freeman H. Community management of schizophrenia. A two-year follow-up of a behavioural intervention with families. *Br J Psychiatry.* 1989 May; 154: 625-8.
43. Tomaras V, Mavreas V, Economou M, Ioannovich E, Kardydi V, Stefanis CT. The effect of family intervention on chronic schizophrenics under individual psychosocial treatment: a 3-year study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2000; 35: 487-493.
44. Vaughan K, Doyle M, McConaghy N, Blaszczynski A, Fox A, Tarrier N. The Sydney intervention trial: a controlled trial of relatives' counselling to reduce schizophrenic relapse. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1992 Jan; 27(1): 16-21.
45. WFSBP: World federation of societies of biological psychiatry. Guidelines for biological treatment of schizophrenia. Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *The World J Biol Psychiatry.* 2005; 7(1): 5-40.
46. Xiong W, Phillips MR, Hu X, Wang R, Dai Q, Kleinman J, Kleinman A. Family-based intervention for schizophrenic patients in China. A randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 1994 Aug; 165(2): 239-47.
47. Zhang M, Wang M, Li J, Phillips MR. Randomised-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients. An 18-month study in Suzhou, Jiangsu. *Br J Psychiatry Suppl.* 1994 Aug; (24): 96-102.

5.3. TERAPIA DE CONDUCTA

5.3.1. Introducción

La terapia de conducta es una forma de tratamiento psicológico derivado de la investigación de laboratorio y de su aplicación al área de conductas-objetivo comúnmente tratadas en la psicología clínica para el alivio de los problemas humanos. La fundamentación empírica y teórica, sólidamente científica, se considera una característica esencial en su origen y desarrollo. La terapia de conducta tiene su origen en los trabajos de Wolpe, Skinner, Ellis y Beck. Incluye entre sus formas de intervención más habituales, la aplicación del condicionamiento clásico y operante (junto con modelado, sensibilización y extinción encubierta), para cambiar la probabilidad de aparición de una conducta. A partir de los principios de la terapia de conducta, se han desarrollado otras líneas de trabajo complementarias que incluyen componentes cognitivos y que han dado lugar a las técnicas de intervención cognitiva o cognitivo-conductuales, que se describen en los apartados posteriores.

A pesar de haber sido una técnica empleada en el campo de la rehabilitación de la esquizofrenia crónica durante décadas, los estudios sobre la efectividad de la misma son muy reducidos. Es más, en las guías de práctica clínica de esquizofrenia no aparece como tal siendo encajada en los capítulos sobre terapias “cognitivo-conductuales” que tienen un componente cognitivo predominante sobre el conductual. Dentro de las terapias de conductas utilizadas para la rehabilitación en la esquizofrenia, la más empleada ha sido los denominados programas de “economía de fichas”.

La economía de fichas consiste en el establecimiento o reorganización de las contingencias ambientales mediante el control de los estímulos reforzadores que existen en el ambiente del sujeto. Sirve tanto para aumentar como para disminuir la frecuencia de aparición de una conducta objetivo. Para conseguirlo, se elige un reforzador generalizado, que en el tratamiento con esquizofrenia se recomienda que tenga dimensión física (fichas, puntos, pegatinas, etc.) y que, en muchos casos, será canjeable por parte del paciente para la obtención de refuerzos positivos relevantes para él (por ejemplo tabaco, dinero, una salida, etc.) Resulta fundamental la concreción sobre el sistema de obtención de los refuerzos y su comprensión por parte del paciente. En la selección del sistema, el terapeuta y todas las personas que participan en la puesta en marcha el programa, deberán asegurarse de que existe un adecuado grado de control sobre el sistema de contingencias entre la conducta y la administración de los refuerzos.

La economía de fichas comenzó a ser empleada en grupos grandes de pacientes con esquizofrenia en los años 60 (Slade y Coleman, 1989) conjuntamente con la introducción de los neurolépticos especialmente en unidades de rehabilitación. Su uso se generalizó en los 70 aunque específicamente en las unidades psiquiátricas de larga estancia de pacientes que iban a ser transferidos a la comunidad en la época de la desinstitucionalización y la reforma psiquiátrica (McReynolds y Bentall, 1972). El foco terapéutico de atención de la economía de fichas era los síntomas negativos (abulia, dificultades atencionales y aislamiento social). En estas dianas terapéuticas, los programas de economía de fichas han sido sustituidas en los últimos años por programas de rehabilitación cognitiva y habilidades sociales (Slade y Coleman, 1989).

Una de las dificultades de los pacientes con esquizofrenia radica en que sus repertorios conductuales carecen de comportamientos que su comunidad extrahospitalaria espera observar, elementos propios de un tipo de interacción interpersonal y social adaptativa. De hecho, los síntomas específicamente “psicóticos” en un importante número de casos, no suelen representar el obstáculo principal para la reinserción social como lo es, por el contrario, la ausencia de hábitos adecuados de autonomía e interrelación social. Incluso cuando el tratamiento farmacológico consigue mitigar estos síntomas psicóticos, el problema de la inadaptación social persiste. Especialmente en los casos en los que los pacientes estuvieron alejados de su entorno habitual durante un largo periodo de tiempo. Por este motivo, uno de los primeros objetivos del tratamiento psicológico con economía de fichas, fue la eliminación de comportamientos

disruptivos, por una parte, y la implantación de comportamientos adaptativos a nivel de autonomía funcional y conducta social, por otra. Los programas de economía de fichas gozaron de gran difusión y práctica en los años 70, pero inicialmente su uso se limitó a entornos de hospitalización de larga estancia. Hoy en día, se administran incluso a nivel ambulatorio y cuentan entre sus objetivos, con la preparación del paciente para su vida en la comunidad, mejorar o reducir la presencia de síntomas negativos, y mejorar la motivación, la atención y el retraimiento social.

5.3.2.-Eficacia de los programas de economía de fichas en la esquizofrenia

Sólo existe un metanálisis sobre la eficacia de los programas de economía de fichas en la esquizofrenia (McMonagle T y Sultana A, 2000). Esta revisión incluyó sólo tres estudios con muestras controladas y aleatorizadas (total n= 110) que se ajustaron bien a la definición de ensayo clínico randomizado con el grupo experimental recibiendo tratamiento con un programa bien definido de economía de fichas. De los tres estudios considerados, dos de los cuales se basan en muestras de pacientes crónicos pero ninguno de ellos en pacientes refractarios. En la información analizada, no se incluyen datos a cerca de cual era la conducta objetivo del tratamiento cuya frecuencia se buscaba modificar.

Los resultados de uno de los estudios favorece a la intervención con economía de fichas sobre otras intervenciones mejorando el "estado mental" general (medido a través del SHNS-CV) con mejorías significativas en síntomas negativos transcurridos tres meses del inicio del tratamiento (n=40, WMD -12,7, CI -21,44 a -3,96).

Sin embargo, hay importantes limitaciones metodológicas que impiden extraer conclusión alguna: escasez de estudios, tamaños muestrales muy reducidos, ausencia de datos sobre abandonos tempranos de los ensayos clínicos, ausencia de datos en las publicaciones que permitan inferir tamaños del efecto tanto en variables primarias objetivo del estudio como en otras variables secundarias. Tampoco han sido evaluadas importantes variables como porcentajes de altas hospitalarias, duración de estancias hospitalarias, recaídas, etc.

5.3.3. Conclusiones

Aunque los programas de economías de fichas tienen a priori un gran interés en su aplicación a pacientes con esquizofrenia crónica o refractaria tanto por su reducido coste económico como por un posible efecto positivo sobre los síntomas negativos, está pendiente conocer si los resultados positivos son replicables, y si los beneficios perduran una vez concluido el programa de tratamiento.

5.3.4. Recomendaciones

No se puede recomendar el empleo de las técnicas de economía de fichas en la esquizofrenia refractaria por la ausencia de evidencias sobre su eficacia en el corto como en el medio plazo en cualquier variedad de esquizofrenia.

5.3.5. Bibliografía de terapia de conducta

1. McMonagle T, Sultana A. Token economy for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000, Issue 3. Art No.: CD001473. DOI: 10.1002/14651858. CD001473.
2. McReynolds WT, Coleman J. Token Economy: patient and staff changes. Behav Res Ther. 1972; 10 (1): 29-34.
3. Slade PD, Bentall, R. Psychological treatments for negative symptoms. Br J Psychiatry, 1989; 155 (Suppl 7): 133-135.

5.4. TRATAMIENTO COGNITIVO DE LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

5.4.1. Introducción y definición

En los manuales y guías es muy frecuente encontrar este tipo de tratamiento bajo el epígrafe de *terapia cognitivo-conductual*. Sin embargo, en ninguno de los casos se aborda la terapia conductual de la esquizofrenia y los capítulos se centran de manera exclusiva en el tratamiento cognitivo de los síntomas de la esquizofrenia. Por ello y para evitar agregar más confusión, en esta guía se ha decidido nombrar a este grupo de terapias como *tratamiento cognitivo de la esquizofrenia* segregándola del grupo de las terapias de conducta que son abordadas en un capítulo específico.

La terapia cognitiva se basa en el principio de que hay una conexión entre pensamientos, emociones y conducta. El primer intento por desarrollar una terapia cognitiva fue desarrollado por Ellis en los años 60 mediante la técnica que denominó *terapia de conducta racional-emotiva*. No obstante, la terapia cognitiva más empleada hoy en día (especialmente en la depresión) tiene sus orígenes en la *terapia cognitivo-conductual* que, para la depresión, ideó Beck (1979) en los años setenta.

En los años 90 un grupo de psicólogos británicos inició los primeros ensayos de aplicar la terapia cognitiva a la esquizofrenia. Los fundamentos teóricos para esta modalidad de tratamiento en la esquizofrenia descansan en los modelos teóricos de la psicología cognitiva para los síntomas psicóticos (Slade y Bentall, 1988; Frith, 1992 y Garety y Hemsley, 1994). De acuerdo con este grupo los procesos psicológicos normales pueden tanto mantener, como debilitar la fijeza y la severidad de los síntomas psicóticos; especialmente las alucinaciones y los delirios.

La terapia cognitiva se lleva a cabo mediante relaciones terapéuticas individualizadas. Los elementos de soporte siempre preceden y acompañan el trabajo cognitivo. Se crea una relación empática y no amenazante, durante el cual el paciente elabora su experiencia acerca de la esquizofrenia. Los pacientes y/o los terapeutas identifican síntomas específicos como problemáticos y se convierten en objeto de una atención especial dentro de la terapia cognitivo conductual. El terapeuta no cuestiona estos síntomas como irracionales, sino que acompaña al paciente a través de preguntas guiadas para centrarse en sus propias creencias acerca de los síntomas y en los mecanismos naturales de afrontamiento que el paciente ha elaborado para manejar los síntomas. Una parte de la terapia cognitiva incluye mecanismo de afrontamiento naturales de aprobación y fortalecimiento. El resto, trata de guiar al paciente a una perspectiva cognitiva más racional sobre sus síntomas. Este trabajo puede incluir la modificación de creencias, la reatribución/focusing y la normalización de la experiencia psicótica entre otras cosas.

En la modificación de creencias, la evidencia de las ideas delirantes es cuestionada cuidadosamente hacia un objetivo contrario al que sostiene con fuerza el delirio. La reatribución/focusing hace especial hincapié en las alucinaciones crónicas. El terapeuta anima al paciente a elaborar con exhaustivo detalle su experiencia respecto a las alucinaciones, subrayando la relación de los síntomas y la vida diaria del paciente y, finalmente, ayudando al paciente a reatribuir la causa de la alucinación a una fuente interna. Durante la normalización de la experiencia psicótica de los pacientes, el terapeuta ayuda al paciente a ver que sus síntomas se encuentran dentro de las vicisitudes estresoras del día a día, lo que hace que estos presenten una apariencia más normalizada y menos extravagante.

Los diversos ensayos clínicos realizados con la terapia cognitiva han evaluado diversas variables resultado: reducción de síntomas positivos, negativos y generales (Rector y cols, 2003), prevención de recaídas (Garety y cols, 2008), funcionamiento social (Startup y cols, 2004) e insight (Turkington y cols, 2002). Se ha ensayado, igualmente, en poblaciones específicas de personas con esquizofrenia como primeros episodios psicóticos (Jackson y cols, 2005 y 2007) y patología dual en la esquizofrenia (Barrowclough y cols, 2001).

La etiqueta de *terapia cognitivo-conductual* engloba en la literatura médica un campo demasiado amplio de intervenciones. Para la elaboración de la presente guía hemos adoptado la definición propuesta en

la guía NICE (2009) que, a su vez, coincide con la apuntada en la revisión Cochrane (Jones y cols, 2004). Así, la terapia cognitiva para la esquizofrenia es una intervención psicológica discreta con dos características principales:

1. Los pacientes establecen vínculos entre sus pensamientos, emociones o acciones en relación con síntomas pasados o presentes y/o el funcionamiento.
2. Los pacientes re-evalúan sus percepciones, creencias o razonamientos relacionados con los síntomas diana.

Y donde, además, la intervención debiera incluir alguno de los siguientes aspectos:

1. Los pacientes monitorizan sus propios pensamientos, emociones o conductas en relación con el síntoma o la recurrencia de los síntomas y/o
2. La promoción de vías alternativas de afrontamiento de los síntomas diana y/o
3. La reducción del malestar y/o
4. La mejoría del funcionamiento.

5.4.2. Estudios de eficacia de la terapia cognitiva en la esquizofrenia

Las evidencias de eficacia de la terapia cognitiva en la esquizofrenia producen, a día de hoy, desconcierto a quien se acerca a ellas. Por un lado, los dos metanálisis principales publicados (revisión Cochrane de Jones y cols, 2004 y guía NICE de 2009) llegan a conclusiones claramente divergentes. Por otro lado, todas las revisiones insisten en lo “prometedor” de esta terapia o directamente señalan su conveniencia aun en ausencia de datos favorables o, aun existiéndolos, cuando la magnitud del efecto del cambio no parece presentar interés clínico. (Ver Tablas 12-1, 12-2, 12-3 y 12-4. Anexo 1).

a) Revisión Cochrane (Jones y cols, 2004)

La revisión Cochrane toma en cuenta 30 artículos que describen 19 ensayos clínicos (ver tabla III). Los datos numéricos e indicadores de riesgo vienen detallados en las tablas 12-1 y 12-2. Las conclusiones de este metanálisis son decepcionantes: cuando los cuidados psiquiátricos estándares son comparados con la combinación de terapia cognitiva más cuidados estándares, no hay efectos significativos sobre las tasas de mortalidad, ni en una reducción en las tasas de recaída o reingresos hospitalarios, favoreciendo solo discretamente y en un solo ensayo clínico a la terapia cognitiva en un menor tiempo requerido para recibir el alta hospitalaria (RR= 0,5; CI 0,3 a 0,9 y NNT=4; CI 3 a 15).

En relación con la psicopatología global, la terapia cognitiva no demostró superioridad en relación con los cuidados psiquiátricos estándares ni en el corto ni en el medio plazo y con independencia de la escala empleada (BPRS, PANSS o CPRS) con la única excepción de un único ensayo clínico que demostró una mayor eficacia en el largo plazo con significancia estadística cuando la escala empleada era la BPRS (n=47; WMD= -4,7 CI= -9,2 a -0,2). Si se tienen en cuenta síntomas psicóticos de manera individualizada, la terapia cognitiva solo ha demostrado mayor eficacia en un solo ensayo clínico en el tratamiento de las alucinaciones a largo plazo (n= 62, NNT= 3 CI= 2 a 9). Los hallazgos fueron negativos en relación con el resto de síntomas psicóticos o afectivos.

Un único ensayo ha intentado demostrar eficacia de la terapia cognitiva en la mejora del insight de la esquizofrenia consiguiéndolo en el corto y medio plazo pero no en el largo (Kemp 1998, n=72). Los efectos sobre las medidas de calidad de vida o funcionamiento social fueron igualmente decepcionantes.

Cuando las comparaciones se establecen entre los pares de combinaciones terapia cognitiva+cuidados psiquiátricos estándares versus psicoterapia de apoyo+cuidados psiquiátricos estándares los datos son también negativos o no concluyentes a pesar de haber sido calculados con una muestra de 400 personas

randomizadas en esta comparación. No hay diferencias en las tasas de recaída o en la psicopatología global. Los datos solamente parecen favorecer a la terapia cognitiva en la puntuación de la escala PANSS y, por el contrario, favorecen a la psicoterapia de apoyo en la escala SANS de síntomas negativos (ver tabla 12-2. Anexo 1).

b) Revisión de la guía NICE, edición de 2009. (Tabla 12-4)

La Guía NICE (2009) realiza un metanálisis con un total de 31 ensayos clínicos publicados entre 1996 y 2008 y una muestra total de 3.052 pacientes. Los autores de la revisión subdividen los estudios en tres grandes grupos de comparaciones: terapia cognitiva versus tratamiento psiquiátrico estándar (19 ensayos), terapia cognitiva versus otros tratamientos activos (14 ensayos) y terapia cognitiva versus tratamientos no estándares (3 ensayos).

Junto con estos análisis primarios, los autores realizaron unos análisis secundarios por subgrupos con el objeto de explorar ciertas características de los ensayos. Cinco ensayos compararon la terapia cognitiva versus cualquier control en pacientes de un primer episodio psicótico, siete ensayos compararon la terapia cognitiva versus cualquier control en pacientes con un episodio psicótico agudo y 11 ensayos que hicieron esta comparación en pacientes en fase de recuperación-rehabilitación. Por último, se analizaron seis ensayos que compararon la terapia cognitiva en su formato grupal versus cualquier otro control y 18 donde el tratamiento comparado fue la terapia cognitiva en su formato individual versus cualquier otro control.

Las conclusiones de los autores difieren radicalmente del metanálisis de Jones y cols, (2004) (ver tabla 12-4). Cuando la terapia cognitiva es comparada con los cuidados estándar, el tratamiento cognitivo es claramente efectivo a la hora de reducir las tasas de rehospitalización hasta 18 meses después de finalizado el tratamiento (5 ensayos; $n=910$; $RR=0,76$; $CI\ 95\%: 0,61$ a $0,94$). Igualmente, la duración de la rehospitalización se ve acortada en un promedio de 8,26 días ($CI: 1,01$ a $15,51$).

La terapia cognitiva, de acuerdo con estos resultados, también ha demostrado su eficacia en relación con los cuidados psiquiátricos estándar en la reducción de la severidad global de la sintomatología cuando ésta es medida mediante la PANSS y la BPRS hasta 12 meses después de finalizado el tratamiento (10 ensayos, $n=1.024$, $SMD= -0,40$, $CI= -0,65$ a $-0,15$). Sin embargo, cuando detallamos los resultados por síntomas particulares: alucinaciones e ideas delirantes (síntomas diana específicos de la terapia cognitiva), los resultados ya no son tan claros. La terapia cognitiva demuestra su superioridad en relación con el tratamiento psiquiátrico estándar en una discreta remisión de las alucinaciones al final del tratamiento (7 ensayos, $n=567$; $SMD= -0,24$, $CI= -0,44$ a $-0,04$) y hasta 12 meses después pero no ya posteriormente. No obstante, cuando se analizan características específicas de las alucinaciones (frecuencia de las voces, credibilidad de las voces y cumplimiento de las ordenes dictadas por las voces), las diferencias con el tratamiento estándar son significativas y con tamaños del efecto grandes.

La eficacia de la terapia cognitiva en la remisión de las ideas delirantes no es significativa en ningún momento. Asimismo, tampoco ha demostrado mayor eficacia en la mejora del insight o las tasas de cumplimiento con el tratamiento.

Curiosamente, la terapia cognitiva ha demostrado eficacia en dianas terapéuticas que no eran inicialmente primarias. Así, los autores apuntan a tamaños del efecto pequeños a medianos ($SMD= 0,30$) en la reducción de síntomas depresivos, en ciertas mejorías en el funcionamiento social hasta 12 meses después del tratamiento y en ciertos subgrupos, como pacientes que se hayan en fase de rehabilitación donde tiene efectos robustos sobre las tasas de rehospitalización, severidad global de los síntomas y depresión. Además, en pacientes con síntomas resistentes y no resistentes en fase de recuperación-rehabilitación, la terapia cognitiva ha demostrado sus ventajas en el alivio de los síntomas negativos hasta 24 meses después del tratamiento.

c) Metanálisis de Pilling y cols, (2002). Tabla 12-3.

Esta revisión es más antigua que las dos anteriores, consta de menos estudios ($n^{\circ}RCT=8$) y un tamaño muestral global menos ($n=393$), ver tabla 12-3. De acuerdo con los datos que manejan estos autores (ver tabla VI), la terapia cognitiva no presentaba ventajas en la reducción del número de recaídas o rehospitalizaciones cuando era comparada con otras intervenciones. Los análisis demostraron una efectividad de la terapia cognitiva en las medidas denominadas “mejoría importante” tanto durante el tratamiento como durante el seguimiento. Cada estudio define de manera variada lo que considera una “mejoría importante”: reducción superior al 40% en la puntuación individual de la BPRS, reducción superior al 50% en la puntuación individual de la BPRS y la CPRS, etc. En las denominadas “medidas continuas” de la BPRS o CPRS, el efecto diferencial positivo de la terapia cognitiva sobre otros abordajes solo se detecta en el seguimiento y no durante el tratamiento, señalando quizás una pérdida de eficacia de las otras medidas con el paso del tiempo. Los análisis también apuntaron a una mayor eficacia de la terapia cognitiva en la mejora del cumplimiento terapéutico y menor tasa de abandonos.

5.4.3. Estudios de eficacia de la terapia cognitiva en la esquizofrenia refractaria a tratamiento

No hay estudios suficientes que permitan recomendar con evidencias basadas en la evidencia sobre la eficacia o ausencia de la misma de la terapia cognitiva en la esquizofrenia refractaria a tratamiento. Muchos de los ensayos han sido realizados con pacientes con síntomas psicóticos persistentes y, en consecuencia, asimilables conceptualmente a lo que entendemos como esquizofrenia refractaria a tratamiento. Sin embargo, no hay ensayos clínicos diseñados específicamente para el tratamiento de personas con esquizofrenia refractaria. En consecuencia, las conclusiones extraídas a partir de las evidencias de los ensayos clínicos y metanálisis citados deben ser aplicados al manejo de la esquizofrenia refractaria con las cautelas debidas.

5.4.4. Conclusiones

1. Las evidencias de eficacia de la terapia cognitiva en el tratamiento de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia (alucinaciones, ideas delirantes, etc.) son contradictorias y no existe acuerdo entre las tres revisiones metanalíticas realizadas. En cualquier caso, allí donde se afirma su eficacia, el tamaño del efecto conseguido es modesto.
2. Las evidencias de eficacia de la terapia cognitiva en la mejora de la sintomatología global de la esquizofrenia (medida por escalas como PANSS, BPRS o CPRS) son igualmente contradictorias y sin acuerdo entre las diversas revisiones. En cualquier caso, allí donde se afirma su eficacia, las mejorías persisten en el tiempo mucho más allá que las de cualquier otra modalidad de tratamiento.
3. Las evidencias de eficacia de la terapia cognitiva en la reducción de la tasa de recaídas, rehospitalizaciones, reingresos, y en la disminución de la duración de los mismos, siguen el mismo patrón que los anteriores puntos y caracterizados por una falta de acuerdo en los resultados de las distintas revisiones.
4. Las evidencias de eficacia de la terapia cognitiva en la mejoría de la funcionalidad de los pacientes son igualmente controvertidas entre las distintas revisiones. Igualmente, allí donde se afirma su eficacia, el tamaño del efecto de la mejoría funcional es reducido.
5. Sí hay consenso a la hora de apuntar una falta de eficacia de la terapia cognitiva en la mejoría del insight de los pacientes.

5.4.5. Recomendaciones

A la luz de las evidencias contradictorias, **la terapia cognitiva no puede ser recomendada como práctica corriente en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria a tratamiento.** La necesidad, además, de

personal específicamente entrenado en la ejecución de este tratamiento es un factor adicional en contra de una recomendación positiva a favor de esta terapia en este perfil de pacientes.

Esta recomendación es contraria a la emitida por la guía NICE en su última edición (2009) que recomienda la administración de esta terapia "bien durante la fase aguda, bien más tarde, incluso en contextos de ingreso hospitalario". Esta opinión favorable a la terapia cognitiva se aprecia no solamente en la guía británica sino en muchas otras recomendaciones. Hay, sin duda, una corriente de opinión favorable a la terapia cognitiva en la esquizofrenia en ausencia de evidencias sólidas que contrasta con el tratamiento que reciben otros abordajes con el mismo nivel de evidencia. Hay que señalar que buena parte de los autores favorables a este tratamiento proceden del Reino Unido donde hay, casi, una identificación de la medicina y la psicología nacional con la terapia cognitiva de la esquizofrenia.

Como muestra, un botón: un editorial del *British Journal of Psychiatry* en el año 2003 (Turkington y cols, 2003) admitía la falta de evidencias para recomendar este tratamiento (y alertaban de una práctica que estaba corriendo por delante de la evidencia) pero avanzaban un prometedor futuro para el mismo por lo que animaban a ampliar el número de ensayos clínicos. A día de hoy, con un mayor número de estudios, estamos en situación similar. Se sigue recomendando la terapia cognitiva de la esquizofrenia en la práctica clínica habitual en espera de que lleguen las futuras evidencias que, se avanza, serán claramente favorables (Jones y cols, 2004).

Hoy por hoy, las revisiones metanalíticas llegan a resultados contradictorios entre sí. Hay que apuntar que las revisiones no coinciden completamente en el número y tipo de estudios escogidos para el metanálisis. Es igualmente importante la heterogeneidad metodológica entre los ensayos clínicos que compromete claramente su comparación. Los estudios varían en numerosos aspectos:

- Duración y frecuencia de las sesiones.
- Duración del programa de tratamiento.
- Las características de los participantes (edad, duración media de la enfermedad, criterio diagnóstico, etc.)
- Lugar del tratamiento (hospital, ambulatorio, hospitales de día).
- Tratamiento con el que se compara.
- Medidas de resultado empleadas.
- Duración del seguimiento.

5.4.6. Bibliografía terapia cognitivo-conductual

1. Barrowclough C, Parle M. Appraisal, psychological adjustment and expressed emotion in relatives of patients suffering from schizophrenia. *British J Psychiatry*. 1997; 171: 26-30.
2. Barrowclough C, Haddock G, Tarrrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, Schofield N, McGovern J. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1706–1713.
3. Bechdolf A, Knost B, Kuntermann C et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioural therapy and group psychoeducation in patients with schizophrenia. *Psychiatr Scand*. 2004; 110: 21–216.
4. Bradshaw W. Integrating cognitive-behavioral psychotherapy for persons with schizophrenia into a psychiatric rehabilitation program: results of a three year trial. *Community Ment Health J*. 2000; 36: 491–500.

5. Cather C, Penn D, Otto M, Yovel I, Mueser K, Goff D. A pilot study of functional Cognitive Behavioral Therapy (fCBT) for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 74: 201–209.
6. Drury V, Birchwood M, Cochrane R, Macmillan F. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial, I: impact on psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 593–601.
7. Drury V, Birchwood M, Cochrane R, Macmillan F. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial, II: impact on recovery time. *Br J Psychiatry.* 1996; 169: 602–607.
8. Drury V, Birchwood M, Cochrane R. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial, 3: five-year follow-up. *Br J Psychiatry.* 2000; 177: 8–14.
9. Drury V, Birchwood M, Cochrane R, Macmillan F. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial, II: impact on recovery time. *Br J Psychiatry.* 1996; 169: 602–607.
10. Drury V, Birchwood M, Cochrane R. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial, 3: five-year follow-up. *Br J Psychiatry.* 2000; 177: 8–14.
11. Durham RC, Guthrie M, Morton RV et al. Tayside-Fife clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication resistant psychotic symptoms: results to 3-month follow-up. *Br J Psychiatry.* 2003; 182: 303–311.
12. Frith CD. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum; 1992.
13. Garety PA, Hemsley DR. *Delusions: Investigations into the Psychology of delusional reasoning.* UK: Psychology Press; 1994.
14. Garety PA, Fowler DG, Freeman D y cols. A randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy and family intervention for the prevention of relapse and reduction of symptoms in psychosis. *British J Psychiatry.* 2008; 192: 412-423.
15. Gaudio B, Herbert J. Acute treatment of inpatients with psychotic symptoms using acceptance and commitment therapy: pilot results. *Behav Res Ther.* 2006; 44: 415–437.
16. Granholm E, McQuaid JR, McClure FS, Auslander LA, Perivoliotis D, Pedrelli P, Patterson T, Jeste DV. A randomized controlled trial of cognitive behavioural social skills training for middle-aged and older outpatients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 520-529.
17. Granholm E, McQuaid JR, Simjee F, McClure FS, Link PC, Perivoliotis D, Gottlieb JD, Patterson T, Jeste DV. Randomized controlled trial of cognitive behavioural social skills training for older people with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68: 730-737.
18. Gumley A, O'Grady M, McNay L, Reilly J, Power KG, Norrie J. Early intervention for relapse in schizophrenia: results of a 12-month randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy. *Psychol Med.* 2003; 33: 419–431.
19. Haddock G, Tarrrier N, Morrison AP, Hopkins R, Drake R, Lewis S. A pilot study evaluating the effectiveness of individual inpatient cognitive-behavioural therapy in early psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1999; 34: 254–258.
20. Hall PL, Tarrrier M. The cognitive-behavioural treatment of low self-esteem in psychotic patients: a pilot study. *Behav Res Ther.* 2003; 41: 317–332.
21. Halperin S, Nathan P, Drummond P, Castle D. A cognitive-behavioural, group-based intervention for social anxiety in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2000; 34: 809–813.
22. Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto JI, Campbell C. Cognitive behaviour therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art No: CD000524. DOI: 10.1002/14651858.CD000524.pub2.
23. Kingsep P, Nathan P, Castle D. Cognitive behavioural group treatment for social anxiety

- in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003; 63: 121–122.
24. Kuipers E, Garety P, Fowler D, Dunn G, Bebbington P, Freeman D, Hadley C. London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy for psychosis, I: effects of the treatment phase. *Br J Psychiatry.* 1997; 171: 319–327.
 25. Kuipers E, Fowler D, Garety P, Chisholm D, Freeman D, Dunn G, Bebbington P, Hadley C. London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis, III: follow-up and economic evaluation at 18 months. *Br J Psychiatry.* 1998; 173: 61–68.
 26. Lehman AF, Dixon LB, Kernan E, DeForge BR, Postrado LT. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54: 1.038–1.043.
 27. Leng G, Baillie N, Raj T. NICE guidance and mental health: supporting change. *Psychol Psychother.* 2008 Dec; 81(Pt 4): 351–64. Epub 2008 Aug 20.
 28. Lewis SW, Tarrier N, Haddock G, et al. Randomised controlled trial of cognitive-behaviour therapy in early schizophrenia: acute phase outcomes. *Br J Psychiatry.* 2002; 181: suppl 4391–97.
 29. (NICE) National Collaborating Center for Mental Health: Cognitive-behavioural therapy. En: *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and Management of schizophrenia in primary care and secondary care (update).* London: Royal College of Psychiatrists y British Psychological Society; 2009. p.206–219.
 30. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychol Med.* 2002; 32 (5): 763–782.
 31. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analysis of randomized control trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med.* 2002; 32 (5): 783–791.
 32. Rector NA, Beck AT. Cognitive behavioral therapy for schizophrenia: an empirical review. *J Nerv Ment Dis.* 2001; 189:2 78–287.
 33. Rector NA, Seeman MV, Segal ZV. Cognitive therapy for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Schizophr Res.* 2003; 63: 1–11.
 34. Rosenheck RA, Dennis D. Time-limited assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58: 1.073–1.080.
 35. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, O'Carroll M, Barnes TR. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57: 165–172.
 36. Slade PD, y Bentall RP. *Sensory deception: A scientific analysis of hallucination.* London: Croom Helm; 1988.
 37. Startup M, Jackson M, Bendix S. North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. *Psychol Med.* 2004; 34: 413–422.
 38. Tarrier N, Yusupoff L, Kinney C, McCarthy E, Gledhill A, Haddock G, Morris J. Randomised controlled trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia. *Br Med J.* 1998; 317: 303–307.
 39. Tarrier N, Wittkowski A, Kinney C, McCarthy E, Morris J, Humphreys L. Durability of the effects of cognitive-behavioural therapy in the treatment of chronic schizophrenia: 12-month follow-up. *Br J Psychiatry.* 1999; 174: 500–504.
 40. Tarrier N, Kinney C, McCarthy E, Humphreys L, Wittkowski A, Morris J. Two-year follow-up of cognitive-behavioral therapy and supportive counseling in the treatment of persistent symptoms in chronic schizophrenia. *J Consult Clin Psychol.* 2000; 68: 917–922.

41. Tarrier N, Beckett R, Harwood S, Baker A, Yusopoff L, Ugarteburu I. A trial of two cognitive-behavioural methods of treating drug-resistant residual psychotic symptoms in schizophrenic patients, I: outcome. *Br J Psychiatry*. 1993; 162: 524–532.
42. Tarrier N, Sharpe L, Beckett R, Harwood S, Baker A, Yusopoff L. A trial of two cognitive behavioural methods of treating drug-resistant residual psychotic symptoms in schizophrenic patients: II. treatment-specific changes in coping and problem-solving skills. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1993; 28: 5–10.
43. Trower P, Birchwood M, Meaden A, Byrne S, Nelson A, Ross K. Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2004; 184: 312–320.
44. Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. *Br J Psychiatry*. 2000; 177: 101–106.
45. Turkington D, Kingdon D, Turner T. Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 523–527.
46. Turkington D, Kingdon D, Chadwick, P. Cognitive-behavioural therapy for schizophrenia: filling the therapeutic vacuum. *Br J Psychiatry*. 2003; 183: 98–99.
47. Valmaggia L, van der Gaag M, Tarrier N, Pijnenborg GHM, Sloof CJ. A randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy with treatment refractory positive symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2005; 186: 324–330.
48. Wiersma D, Jenner J, Nienhuis F, van de Willige G. Hallucination focused integrative treatment improves quality of life in schizophrenia patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109: 194–201.
49. Wykes T, Hayward P, Thomas N, et al. What are the effects of group cognitive behaviour therapy for voices? A randomised control trial. *Schizophr Res*. 2005; 77: 201–21.

5.5. PSICOEDUCACIÓN

5.5.1. Introducción: definición y ámbito de la psicoeducación

Numerosos estudios han intentado valorar el efecto de los distintos programas de psicoeducación. La diversidad de técnicas y modalidades utilizadas, hacen difícil la evaluación de los mismos. A veces en la literatura se describen bajo una misma denominación actividades muy diferentes, mientras que en otras ocasiones ocurre lo contrario, utilizándose distintos términos para una misma estrategia.

Dentro de esta diversidad de técnicas englobadas bajo el epígrafe de “psicoeducación”, algunos autores han tratado de señalar una serie de criterios que permita decir qué es psicoeducación y qué no. De acuerdo con los criterios propuestos por la guía NICE (NICE, 2009), psicoeducación es una técnica enfocada a proporcionar información al paciente y que cumple las siguientes características:

1. Cualquier programa que incluya una interacción educativa entre el proveedor de información y el usuario o su cuidador y cuyo principal objetivo sea el ofrecer información sobre la enfermedad y
2. La provisión a los usuarios de los servicios y a sus cuidadores de apoyo y distintas estrategias de manejo de la enfermedad.

Conceptualmente, la psicoeducación resulta muy difícil de distinguir de las tareas que se realizan en lo que se denominan “Intervenciones Familiares”. Con frecuencia es una más de las actividades terapéuticas desempeñadas en dichas intervenciones y así viene reflejado en muchos de los estudios publicados. Es por ello que, en los metanálisis publicados, sus autores encuentran dificultades para adscribir una intervención al grupo de las “psicoeducativas” o de las “intervenciones familiares”.

El mismo fenómeno sucede con los denominados “abordajes de tratamiento de esquizofrenia de alta calidad”. En algunos países desarrollados donde el cuidado estándar de la esquizofrenia es de alta calidad, la psicoeducación es una de las técnicas proporcionadas a los usuarios rutinariamente. Por ello, en muchos estudios es difícil obtener diferencias de efecto significativas cuando la psicoeducación es comparada con el “cuidado psiquiátrico estándar”.

5.5.2. Estudios de eficacia de la psicoeducación en la esquizofrenia

En un metanálisis reciente realizado por Pekkala E y Merinder L (Cochrane Database of Systematic Reviews 2002) se compara la eficacia de las intervenciones psicoeducativas tanto individuales como grupales, con respecto al tratamiento estándar, en pacientes con esquizofrenia y/u otros trastornos mentales graves relacionados. Al mismo tiempo pretende investigar si hay evidencia de que algún tipo de psicoeducación (individual, familiar, grupal) es superior a otro.

Este metanálisis agrupa un total de 1.125 participantes. En su mayoría se trataba de pacientes comunitarios, salvo en dos ensayos y con diagnósticos de psicosis no afectivas (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizotípico). Las intervenciones fueron clasificadas en breves si los programas eran inferiores a diez sesiones o estándar si eran superiores a esta cantidad.

Las conclusiones a las que llegan los autores están mediatizadas por la pobreza de los datos (solo diez estudios que cumplieran los criterios exigidos para el metanálisis, de los cuales nueve incluían a familiares y con resultados que permitieran su comparación), y la heterogeneidad de las intervenciones (las intervenciones y los resultados son generalmente vagamente descritos arrojando dudas sobre su fidelidad). Incluso reciben nombres variados (counselling, programas para la prevención de recaídas, educación familiar, entrenamiento psicoeducativo para la medicación) diversas intervenciones cuyos contenidos no difieren significativamente.

De acuerdo con este metanálisis (Pekkala y Merinder, 2002), los resultados en relación con mejorar el cumplimiento son contradictorios. Ni las intervenciones psicoeducativas grupales estándar ni las intervenciones breves han demostrado consistentemente en distintos estudios una mejoría en el cumplimiento cuando se comparan con los cuidados psiquiátricos estándar. Cuando se compara el número de recaídas, los resultados son más favorables. De acuerdo con los autores, tanto las intervenciones psicoeducativas breves como las estándar muestran una reducción significativa en las recaídas o readmisiones en el grupo experimental. Los autores estiman que se pueden evitar (o al menos posponer) alrededor de 12 recaídas si un total de 100 pacientes reciben psicoeducación. Este importante hallazgo debe, no obstante, ser puesto en cuarentena ya que está basado en ensayos clínicos con muestras pequeñas con un número total de participantes que no llega a 700.

Estos autores revisan una serie de medidas de resultado secundarias igualmente (Pekkala y Merinder, 2002). En relación con el mero aprendizaje del contenido temático de las actividades de psicoeducación, hay muy pocos estudios que evalúen estos resultados apuntando a ciertas evidencias a favor de una ganancia de conocimientos tanto con las intervenciones breves como las estándar. A la hora de evaluar mejoras comportamentales, las evidencias son contradictorias y desde luego no hay diferencias entre grupos cuando son evaluados a los seis o los 18 meses, habiendo solo tres estudios que señalan una mejoría a los 12 meses. En lo referente al estado mental o el funcionamiento social los resultados son contradictorios o simplemente, no se puede obtener conclusiones por el reducido tamaño de las muestras. Tampoco hay evidencias convincentes de que las intervenciones psicoeducativas modifiquen los niveles de insight.

Un segundo metanálisis fue desarrollado por el National Collaborating Centre for Mental Health comisionado por el NICE para el desarrollo de la guía para el tratamiento de la esquizofrenia (NICE, 2009). Basándose en el metanálisis anterior de la revisión Cochrane, se centraron en 21 ensayos clínicos publicados entre 1987 y 2008. Desecharon cinco de la revisión Cochrane por no ajustarse las intervenciones psicoeducativas a la definición que el grupo NICE estableció para psicoeducación o por fallos metodológicos.

Los estudios excluidos fueron los de Atkinson y cols, (1996); Bäuml y cols, (1996); Hornung, (1995); Macpherson y cols, (1996) y Merinder, (1999).

Este grupo subraya las dificultades metodológicas a la hora de definir las intervenciones aplicadas en el grupo experimental. Como se ha señalado, la psicoeducación es muy difícil de distinguir de la provisión individual de información que se requiere en el tratamiento psiquiátrico estándar de alta calidad, o de una intervención familiar de alta calidad cuando los miembros de la familia están presentes (NICE, 2002).

Es por ello, concluyen, que las evidencias sobre los abordajes psicoeducativos en el tratamiento de la esquizofrenia no son definitivas. De acuerdo con la última revisión (NICE, 2009), hay fuertes evidencias de que la psicoeducación comparada con los cuidados psiquiátricos estándar no mejora ninguna de las variables resultado evaluadas: probabilidad de recaídas a los 12 meses tras el tratamiento, la aceptabilidad del tratamiento (medida como abandono temprano del estudio), el estado mental o la adherencia al tratamiento.

Replicando los resultados del metanálisis anterior, la psicoeducación no es más efectiva que el tratamiento psiquiátrico estándar a la hora de aumentar el insight de los pacientes.

Un reciente metanálisis (Lincoln y cols, 2007) evalúa la eficacia de la psicoeducación con y sin inclusión de familiares y a corto y largo plazo. Incluye 18 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparan la psicoeducación cuando ésta es el elemento primario de la intervención con el tratamiento estándar o intervenciones no específicas. Este estudio agrupa una muestra de 1.534 participantes de distintos países lo que asegura la generalizabilidad de sus resultados. Sus conclusiones no difieren significativamente de los dos metanálisis anteriores. Los resultados establecen que, independientemente de la modalidad de tratamiento, la psicoeducación produce un efecto medio en las recaídas y rehospitalizaciones ($n=452$, tamaño medio del efecto ponderado tras el tratamiento $d=0,53$ con IC al 95% de 0,12 a 0,95). Este efecto va decayendo levemente con el tiempo ($n=387$, $d=0,35$ a los seis meses con IC al 95% de 0,14 a 0,55) y deja de ser significativo al cabo de un año.

El efecto es pequeño en el conocimiento de la enfermedad ($n=278$, $d=0,48$ con IC al 95% de 0,12-0,83), mientras que sus efectos en la reducción de síntomas, funcionamiento global y adherencia al tratamiento son insignificantes.

La particularidad de este estudio es que concluye que las intervenciones que incluyen familiares son más efectivas en reducir los síntomas y en prevenir recaídas a los 7- 12 meses de tratamiento, mientras que el tratamiento dirigido exclusivamente a los pacientes resulta insignificante.

Además de estos tres estudios ya citados existen otros dos de menor interés. Pitschel-Walz y cols, (2001) evaluaron metanalíticamente 25 estudios que analizaban el efecto de intervenciones psicoeducativas familiares en la prevención de recaídas hallando un efecto significativo aunque pequeño en comparación con las intervenciones psiquiátricas estándar. Sin embargo, este estudio presenta importantes fallos metodológicos que impiden su generalización: intervenciones denominadas psicoeducativas mal definidas o demasiado amplias que incluyen actividades terapéuticas muy distintas a las consideradas psicoeducación stricto sensu o porque las muestras presentan una heterogeneidad diagnóstica excesiva.

Merinder (2000) revisa siete ensayos randomizados sobre psicoeducación pero renuncia a proceder a un metanálisis sobre ellos por las limitaciones metodológicas que presentan los ensayos o por la ausencia de información relevante en los mismos para su análisis metanalítico. En cualquier caso, este autor concluye que, aunque la mayoría de los estudios presentan un efecto positivo de la psicoeducación sobre el conocimiento teórico de la enfermedad, hay serias dudas de que ejerza un efecto diferencial en relación con el cuidado psiquiátrico estándar sobre el cumplimiento, las recaídas o los síntomas.

Mueser y cols, (2002), en una revisión global sobre abordajes psicosociales en el proceso de recuperación de la esquizofrenia, incluye cuatro ensayos clínicos randomizados (ya analizados en los metanálisis pre-

vios) que estudia lo que ellos llaman “psicoeducación amplia” sobre la enfermedad y ocho ensayos randomizados sobre psicoeducación para la medicación. Los autores concluyen que las técnicas psicoeducativas mejoran el conocimiento sobre la enfermedad mental o sobre la medicación pero no afecta al resto de los resultados evaluados, replicando así las conclusiones de los estudios citados anteriormente (Ver tabla 13-1. Anexo 1).

Con posterioridad a los metanálisis citados, se ha publicado un nuevo ensayo clínico randomizado, realizado por un grupo alemán que llega a conclusiones divergentes con las de los metanálisis previos. En un estudio multicéntrico aleatorizado realizado entre 1990 y 1994 en tres Hospitales de Munich, se realizó un seguimiento durante 7 años a una muestra inicial de 236 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. La mitad de ellos fueron asignados aleatoriamente al programa de psicoeducación de duración intermedia (ocho sesiones grupales de una hora de duración inicialmente semanales en el ámbito hospitalario y la segunda mitad del tratamiento con frecuencia mensual en el ámbito comunitario) y tanto ellos como sus familiares recibieron por separado terapia de psicoeducación grupal, mientras que la otra mitad fue asignada a un grupo control. Al terminar la intervención, los pacientes del grupo experimental recibieron tratamiento estándar comparable al grupo control. Se realizaron evaluaciones a los 12 y 24 meses (Pitschel-Walz y cols, 2006) así como a los 7 años (Bäumli y cols, 2007).

Al cabo de 12 meses la psicoeducación siguió mostrando las ventajas significativas en relación con los cuidados psiquiátricos estándar sobre el cumplimiento y las tasas de recaída ($n=163$, 21% versus 38%, $p=0,025$). A los 24 meses se mantuvo esta ventaja ($n=153$, 41% versus 58%, $p=0,036$). Al cabo de 7 años, la ventaja significativa se mantuvo ($n=48$, 54% versus 88%, $p<0,05$). Estas ventajas se repitieron en relación con los días de hospitalización, pero fue solo a los siete años cuando la diferencia fue significativa ($n=48$, 75 versus 225, $p<0,05$). Los autores concluyen que siete años después del programa de psicoeducación pueden ser encontrados efectos significativos en el curso de la enfermedad, por lo que la integración de dichos programas en el tratamiento de la esquizofrenia deberían, en su opinión, ser obligatorios.

5.5.3. La psicoeducación en la esquizofrenia refractaria

No hay ensayos clínicos randomizados que hayan estudiado la eficacia de la psicoeducación en las personas con esquizofrenia que no responda a tratamiento. Aunque la mayoría de estudios sobre psicoeducación y otras intervenciones psicosociales están centrados en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia estabilizada, se puede deducir que los pacientes pobremente respondedores o refractarios pueden necesitar mayor número y mayor intensidad de dichos programas debido a sus discapacidades y limitaciones inherentes a la enfermedad. En este sentido, el estudio de Pitschel-Walz y cols, (2006) encontró que el efecto positivo que sobre las recaídas tenía la psicoeducación a los 12 y 24 meses, desaparecía en pacientes con seis o más episodios psicóticos. Por esta razón los autores recomendaban técnicas psicoeducativas más intensivas y prolongadas en este perfil de pacientes.

Un estudio realizado por Grace y cols, (1996) informa de los beneficios de un programa dirigido a pacientes diagnosticados de Esquizofrenia refractaria en la evolución de los pacientes tratados con clozapina. Dicho programa consiste en una combinación de intervenciones psicosociales: soporte psicoterapéutico, programas estándar hospitalarios, programas de psicoeducación semanales y reuniones de soporte mensuales para los familiares. En este estudio se realiza un seguimiento de 3 años al cabo de los cuales se encuentra una reducción significativa de los síntomas y una mejoría en el funcionamiento cognitivo. También Kotcher y cols, (1993) recomiendan el uso de estrategias psicosociales como la terapia familiar y la psicoeducación para facilitar el manejo y adherencia al tratamiento con clozapina.

5.5.4. Conclusiones

1. No hay evidencias que permitan sostener que la psicoeducación ayude a reducir las tasas de recaídas.

2. No hay evidencias que apoyen o refuten la tesis de que la psicoeducación aumente el conocimiento teórico de los pacientes sobre su enfermedad.
3. Las evidencias de que la psicoeducación pudiera beneficiar el estado mental o la adherencia al tratamiento en medio plazo (doce meses) son limitadas y, en cualquier caso, su efecto reducido.
4. No hay evidencia alguna de la eficacia o falta de la misma de la psicoeducación en la esquizofrenia refractaria a tratamiento.

5.5.5. Recomendaciones

1. No se puede recomendar la psicoeducación como técnica para mejorar el estado mental, el insight o la tasa de recaídas en la esquizofrenia refractaria.
2. La psicoeducación en sus distintos formatos (individual/grupal; paciente/familia) no difiere conceptual ni técnicamente de la información proporcionada al paciente o su familia cuando es realizada con estándares de alta calidad. Por ello, puede considerarse como otra manera de satisfacer el derecho de información del paciente y sus cuidadores considerándola así como una técnica de alta calidad.
3. La psicoeducación debe ser incluida dentro de las Intervenciones Familiares como un subapartado más de dichas intervenciones que nunca debe faltar.

5.5.6. Bibliografía

1. Ascher-Svanum H, Whitesel J. A Randomized Controlled Study of Two Styles of Group Patient Education About Schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 1999; 50: 926-930.
2. Atkinson JM, Coia DA, Gilmour WH, Harper JP. The impact of education groups for people with schizophrenia on social functioning and quality of life. *Br J Psychiatry.* 1996 Feb; 168(2): 199-204.
3. Bäuml J, Kissling W y Pitschel-Walz, G. Psychoedkative gruppen für schizophrene patienten: einfluss auf wissensstand und compliance. *Nervenheilkunde.* 1996; 15: 145-150.
4. Bäuml J, Pitschel-Walz G, Volz A, Engel R, Kissling W. Psychoeducation in schizophrenia: 7-year follow-up concerning rehospitalization and days in hospital in the Munich psychosis information project stusy. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68: 854-861.
5. Buchkremer G, Klingberg S, Holle R, Schulze Mönking H, Hornung WP. Psychoeducational psychotherapy for schizophrenic patients and their key relatives or care-givers: results of a 2-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 1997 Dec; 96(6): 483-91.
6. Cunningham Owens DG, Carroll A, Fattah S, Clyde Z, Coffey I, Johnstone EC. A randomized, controlled trial of a brief interventional package for schizophrenic out-patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2001 May; 103(5): 362-369.
7. Darzi, AR. High quality care for all: NHS Next Stage Review final report. London: Department of Health. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_085825 (accedido en agosto 2008).
8. Grace J, Bellus SB, Raulin ML, Herz MI, Priest BL, Brenner V, Donnelly K, Smith P, Gunn S. Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. *Psychiatr Serv.* 1996 Jan; 47(1): 41-5.
9. Glick ID, Clarkin JF, Haas GL, Spencer JH. Clinical significance of inpatient family intervention: conclusions from a clinical trial. *Hosp Community Psychiatry.* 1993 Sep; 44(9).
10. Hayashi N, Yamashina M, Igarashi Y, Kazamatsuri H. Improvement of patient attitude toward treatment among inpatients with schizophrenia and its related factors: controlled study of a psychological approach. *Compr Psychiatry.* 2001 May-Jun; 42(3): 240-6.

11. Herz MI, Lamberti JS, Mintz J, Scott R, O'Dell SP, Mc Cartan L, Nix G. A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 277-283.
12. Hornung WP, Feldmann R, Klingberg S, Buchkremer G, Reker T. Long-term effects of a psychoeducational psychotherapeutic intervention for schizophrenic outpatients and their key-persons. Results of a five-year follow-up. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249: 162-167.
13. Jones RB, Atkinson JM, Coia DA, et al. Randomised trial of personalised computer based information for patients with schizophrenia. *BMJ*. 2001; 322: 835-840.
14. Klingberg S, Buchkremer G, Holle R, Schulze Mönking H, Hornung WP. Differential therapy effects of psychoeducational psychotherapy for schizophrenic patients--results of a 2-year follow-up. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249(2): 66-72.
15. Kotcher M, Smith TE. Three phases of clozapine treatment and phase-specific issues for patients and families. *Hosp Community Psychiatry*. 1993 Aug; 44(8): 744-7.
16. Lecompte D, Pelc I. A cognitive-behavioral program to improve compliance with medication in patients with schizophrenia. *Int J Mental Health*. 1996; 25: 51-56.
17. Leff JP, Kuipers L, Berkowitz R y cols. A controlled trial of social interventions in the families of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1982; 141: 121-134.
18. Lincoln TM, Wilhelm K, Nestoriuc Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2007; 96: 232-245.
19. Macpherson R, Jerrom B, Hughes A. A controlled study of education about drug treatment in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1996; 168: 709-717.
20. Merinder LB, Viuff AG, Laugesen H y cols. Patient and relative education in community psychiatry: a randomised controlled trial regarding its effectiveness. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1999; 34: 287-294.
21. Merinder LB. Patient education in schizophrenia: a review. *Acta Psychiatr. Scand*. 2000; 102: 98-106.
22. Merinder LB, Viuff AG, Laugesen H y cols. Patient and relative education in community psychiatry: a randomised controlled trial regarding its effectiveness. *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol*. 1999; 34: 287-294.
23. Mueser KT, Corrigan PW, Hilton DW, Tanzman B, Schaub A, Gingerich S, Essock SM, Tarrrier N, Morey B, Vogel-Scibilia S, Herz MI. Illness management and recovery: a review of the research. *Psychiatry Service*. 2002; 53: 1.272-1.284.
24. (NICE) National Collaborating Center for Mental Health: Psychoeducation. En: Schizophrenia. Full nacional clinical guideline on core interventions in primary care. London: Royal College of Psychiatrists y British Psychological Society; 2002. p.121-125.
25. (NICE) National Collaborating Center for Mental Health: Psychoeducation. En: Schizophrenia. Core interventions in the treatment and Management of schizophrenia in primary care and secondary care (update). London: Royal College of Psychiatrists y British Psychological Society; 2009. p.245-248.
26. Peet M, Harvey NS. Lithium maintenance: 1. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry*. 1991 Feb; 158: 197-200.
27. Pekkala E, Merinder L. Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No: CD002831. DOI:10.1002/14651858.CD002831.
28. Pitschel-Walz G, Bäuml J, Bender W, Engel RR, Wagner M, Kissling W. Psychoeducation and compliance in the treatment of schizophrenia: results of the Munich Psychosis Information Project Study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Mar; 67(3): 443-52.
29. Pitschel-Walz G, Leucht S, Bäuml J, Kissling W, Engel RR. The effect of family interventions on relapse and rehospitalization in schizoph-

- renia. A meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 2001; 27(1): 73-92.
30. Razali MS, Yahya H. Compliance with treatment in schizophrenia: a drug intervention program in a developing country. *Acta Psychiatr Scand.* 1995; 91: 331-335.
31. Shin SK, Lukens EP. Effects of psychoeducation for Korean Americans with chronic mental illness. *Psychiatr. Serv.* 2002; 53: 1.125-1.131.
32. Smith JV, Birchwood MJ. Specific and non-specific effects of educational intervention with families living with a schizophrenic relative. *Br J Psychiatry.* 1987; 150: 645-652.
33. Tarrier N, Barrowclough C, Vaughn Ch, Bamrah JS, Porceddu K, Watts S, Freeman H. Community management of schizophrenia. A two-year follow-up of a behavioural intervention with families. *Br J Psychiatry.* 1989; 154: 625-8.
34. Tomaras V, Mavreas V, Economou M, Ioannovich E, Kardiydi V, Stefanis CT. The effect of family intervention on chronic schizophrenics under individual psychosocial treatment: a 3-year study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2000; 35: 487-493.

5.6. TRATAMIENTO ASERTIVO COMUNITARIO

5.6.1. Definición

El tratamiento asertivo comunitario (TAC) es una aproximación global de tratamiento del paciente con enfermedad mental grave en el medio comunitario (Thomsom y cols, 1990) y que tiene su origen en los EEUU. Su nombre allí es Assertive Community Treatment (ACT). En el Reino Unido es denominado Assertive Outreach. Es uno de los modelos de organización de los servicios de rehabilitación que más atención ha recibido en los últimos años (Test, 1992; Philips y cols, 2001).

Su origen se inicia durante los años 70 del pasado siglo como una manera de reducir ingresos hospitalarios en un momento histórico en el que se observó que aquellos pacientes que habían vivido el fenómeno de la “desinstitucionalización” en los EEUU durante la década anterior acudían en gran número a las unidades de agudos produciendo el fenómeno de la puerta giratoria (revolving door) o simplemente vivían en la mendicidad (homelessness).

Fue desarrollado por un equipo multidisciplinar de la Universidad de Wisconsin (Hospital estatal de Mendota en Madison) (Stein y Test, 1980) demostrando en estudios controlados su mayor eficacia en relación con otros modelos de organización de servicios. El TAC es un modelo de organización integral en el que se ofrecen distintas alternativas a la hospitalización y un seguimiento estrecho y continuado a los pacientes, consiguiendo una mayor efectividad en la provisión de servicios a los pacientes con enfermedad mental grave y un menor coste en comparación con los tratamientos tradicionales (APA, Lehman y cols, 2006).

Desde entonces, el modelo de cuidados del TAC ha variado en función de los grupos de investigadores arrojando, en consecuencia, grados de eficacia variables. Sin embargo, durante la última década el modelo ha sido definido y validado por un panel internacional de expertos (McGrew y cols, 1994 y McGrew y Bond, 1995) (Ver Tabla 14-5. Anexo 1). Tras un período de indefinición, el tratamiento asertivo comunitario es ahora un modelo de prestación de servicios psiquiátricos bien definido cuyos objetivos principales son (NICE, 2009):

1. Mantener a las personas con trastornos mentales severos en contacto con los servicios.
2. Reducir la extensión y el coste de los ingresos hospitalarios.

3. Mejorar los resultados, especialmente la calidad de vida y el funcionamiento social.

Las características clave del TAC pueden ser resumidas atendiendo a los criterios propuestos por Marshall y Lockwood (2002) y la guía de tratamiento de la NICE (2003):

1. Los cuidados son proporcionados por un equipo multidisciplinar (que incluye a un psiquiatra específicamente designado).
2. Los cuidados son proporcionados en exclusiva a un grupo definido de personas (afectados por enfermedades mentales graves).
3. Los miembros del equipo comparten responsabilidades de los usuarios de tal manera que muchos miembros del equipo podrían trabajar con el mismo usuario y estos terapeutas no deben tener cargas particulares de responsabilidad para cada caso en concreto (a diferencia de los modelos de gestión de caso "case management").
4. El equipo trata de proveer globalmente todos los cuidados psiquiátricos y sociales a cada usuario más que dedicarse a referir a éstos a diferentes agentes.
5. Los cuidados son proporcionados en el domicilio o en el lugar de trabajo en la medida de lo posible.
6. Los tratamientos y cuidados son proporcionados de manera asertiva a usuarios de servicios caracterizados por sus reticencias o falta de colaboración.
7. Se insiste en el cumplimiento del tratamiento farmacológico.

El TAC podría considerarse una variedad del modelo de gestión de casos (sistema que en su forma más simple garantiza la coordinación y el acceso a los servicios de los pacientes que le son asignados). Tanto en EEUU como en Gran Bretaña, el modelo de gestión de casos es el servicio más popular para continuar con el cuidado del paciente en la comunidad. Han surgido modelos alternativos y han aparecido varias revisiones al respecto (Phillips 2001, Mueser 1998, Latimer 1999) (Ver tablas 14-1, 14-2. Anexo 1). Estas revisiones sostienen que el TAC y probablemente otras formas de manejo o gestión de casos intensivas, reducen sustancialmente el uso de hospitalización (Scott, 1995) (Ver tabla 14-5. Anexo 1) y aumentan el tiempo de estancia en la comunidad, con un efecto más modesto sobre la sintomatología y la calidad de vida subjetiva y con poco impacto sobre el funcionamiento social. Otros autores son más críticos con este tipo de intervenciones y sugieren que los programas de TAC tienden a ser más costosos económicamente que el cuidado comunitario estándar y que su impacto en otras áreas del funcionamiento del paciente (a excepción de las ya mencionadas) no está claro (Taube CA y cols, 1990) (Tabla 14-5. Anexo 1).

En estos programas los pacientes son asignados a un equipo multidisciplinar. Están diseñados específicamente para personas con diagnóstico de esquizofrenia cuya adaptación y funcionamiento son insuficientes. Atienden al paciente allí donde esté, las 24 horas del día, haciéndose cargo de las urgencias y las intervenciones en crisis. El ratio de pacientes/personal del equipo es alrededor de 15:1 y no más de 20:1. Se enfatiza la adaptación a la vida en comunidad, centrándose en las características del paciente que le puedan ayudar a adaptarse a su entorno social (en vez de en la psicopatología del paciente), se facilita el acceso a las redes habituales del paciente (familia, amigos, pareja) y se utiliza la captación asertiva para asegurarse de que los pacientes no abandonen el programa. (APA, Lehman y cols, 2006)

5.6.2. Eficacia de la TAC en la esquizofrenia

Tal como se detalla a continuación, tras la euforia inicial por los sorprendentes resultados de eficacia del TAC se vivió un periodo de decepción al no poder replicar dichos resultados en ensayos posteriores. Se observó que la disminución en la eficacia era paralela a la variabilidad de modelos de TAC que fueron apareciendo con los años y cuya eficacia fue midiéndose. A medida que se volvió a restringir la hetero-

geneidad de modelos de tratamiento, los resultados de eficacia han regresado al nivel óptimo de los estudios iniciales.

Diversos estudios controlados han mostrado la eficacia del TAC en reducir el tiempo de hospitalización y mejorar las condiciones de vida (Stein y Test, 1980; Burns y Santos 1995; Scott y Dixon 1995; Lehman et al. 1997; Wolff et al. 1997; Mueser et al. 1998; Salkever et al. 1999; Rosenheck y Dennis 2001). Ha habido réplicas de estos resultados en bastantes estudios de EEUU y otros países (Hoult 1986).

En una revisión realizada por Marshall M. y Lockwood A. (Cochrane Database of Systematic Reviews, 1998) (ver tabla 14-3. Anexo 1) se compara el TAC con la atención comunitaria estándar, la rehabilitación hospitalaria y los programas de manejo de casos. Los resultados muestran que aquellos pacientes que siguen tratamiento con el TAC permanecerán en contacto con los servicios de atención psiquiátrica con mayor probabilidad que los que reciben tratamiento comunitario estándar (OR 0,51 con un IC al 99% 0,41-0,85). El TAC es superior en cuanto a la reducción de ingresos hospitalarios (hasta un 40%) y la duración de los mismos cuando se compara con la atención comunitaria estándar y los servicios de rehabilitación comunitaria hospitalarios (OR 0,59 con un IC al 99% 0,41-0,85). En relación con los datos de resultados clínicos y sociales, existen diferencias significativas y robustas entre la TAC y el tratamiento comunitario estándar en lo referente a a) alojamiento, b) empleo y c) satisfacción del paciente. En este sentido los pacientes que reciben tratamiento a través del TAC tienen menos probabilidad de mantenerse en situación de vagabundeo que con el tratamiento comunitario estándar, es más probable que vivan de manera independiente y con mayores oportunidades de estar empleados.

El TAC produce una reducción estadísticamente significativa en la psicopatología aunque esta diferencia es pequeña en términos de relevancia clínica. Hay, por el contrario, evidencias limitadas a la hora de que la TAC demuestre una mayor eficacia en mejorar la calidad de vida cuando se la compara con el tratamiento comunitario estándar.

Las ventajas del TAC se mantienen de manera parcial cuando éste es comparada con los servicios de rehabilitación hospitalarios. No existen diferencias entre ambas modalidades de tratamiento en el porcentaje de pacientes que se mantienen en contacto con los servicios psiquiátricos. Sí disminuye el porcentaje de ingresos hospitalarios (OR 0,2 con IC al 95% 0,09-0,46) y la duración de los ingresos fue menor siempre en ventaja para el TAC. Los pacientes en tratamiento mediante TAC tienen mayores probabilidades de vivir independientemente (OR 0,19 con IC al 99% 0,06-0,54) y no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos en relación con la severidad de la psicopatología y el funcionamiento social.

Sin embargo, también podemos encontrar algunos contrastes con los resultados mencionados. Estudios británicos no han obtenido los hallazgos de los americanos en cuanto a la reducción de la hospitalización y mejoría de la evolución del paciente mencionadas en líneas anteriores. Posiblemente estas divergencias reflejan diferencias en la implementación del TAC o en las redes de cuidado comunitario (Holloway y Carson, 1998. Tabla 14-3).

En este sentido, el metanálisis realizado por el grupo británico redactor de la guía NICE (NICE, 2009) ha tenido que basarse en estudios mayoritariamente norteamericanos. Sus conclusiones no difieren de los obtenidos en el metanálisis de Marshall y Lockwood, (1998). En la citada guía se sostiene que hay evidencias robustas de que el TAC mejora a los cuidados comunitarios estándar a la hora de que los pacientes se mantengan en contacto con los servicios sanitarios ($n=1,757$, $RR=0,62$, IC al 95%= 0,52 a 0,74). Hay evidencias igualmente fuertes demostrando la superioridad de la TAC frente a los cuidados estándar en el número de reingresos hospitalarios ($n=1.047$, $NNT=7$, IC al 95%= 4 a 100; $RR= 0,71$, IC al 95%= 0,52 a 0,97).

Cuando el TAC se compara con servicios de rehabilitación hospitalaria, las evidencias se debilitan, como es el caso de los reingresos hospitalarios ($n=185$, $RR= 0,47$, IC al 95%= 0,33 a 0,66; $NNT=3,95$ IC al 95%= 3 a 5). En cualquier caso, el empleo del TAC se asocia con una reducción promedio en el uso de camas del

40%. Las evidencias son igualmente limitadas en relación con la satisfacción del usuario en relación con el TEC cuando es comparado con los cuidados estándar (n=120; WMD= -0,56, IC al 95%= -0,77 a -0,36).

Donde el TAC también muestra unos resultados favorables y robustos frente a los cuidados estándar es en el porcentaje de vagabundeo (n=374, RR=0,22, IC al 95%= 0,09 a 0,56; NNT= 10,95 IC al 95%= 7 a 20), a la hora de vivir independientemente (n=362; RR= 0,70, IC al 95%= 0,57 a 0,87; NNT= 7 IC al 95%= 5 a 17), y en la probabilidad de permanecer desempleado (n=604, RR= 0,86, IC al 95%= 0,80 a 0,91; NNT= 8,95, IC al 95%= 6 a 13).

De acuerdo con los mismos autores (NICE, 2009), las evidencias de superioridad del TAC frente a los cuidados estándar son limitadas en relación con los síntomas de la enfermedad y la calidad de vida. En relación con los síntomas de la enfermedad la superioridad de la TAC es estadísticamente significativa, aunque con un efecto de tamaño no relevante clínicamente (n=225, SMD= -0,16, IC al 95%= -0,41 a -0,08). En lo que respecta a la calidad de vida sucede el mismo fenómeno (n=125, WMD= -0,52, IC al 95%= -0,99 a -0,05).

Un ensayo clínico aleatorizado reciente, realizado en Holanda (Sytema S, 2007, tabla 14-1), cuestiona también la efectividad de estos programas. Plantea que los resultados positivos obtenidos en los estudios americanos no han podido replicarse en el Reino Unido y que dichos hallazgos negativos podrían extrapolarse al resto de países europeos. Estos autores plantean que el TAC, comparándola con el tratamiento comunitario estándar, obtiene mejores resultados en el mantenimiento del contacto con los pacientes, pero no en la reducción del número de días de ingreso hospitalario. No observan diferencias en el funcionamiento social, calidad de vida o estabilidad psicopatológica. Concluyen que sus resultados son similares a los observados en el Reino Unido, sin embargo, advierten de la importancia del TAC para favorecer el mantenimiento del contacto de estos pacientes con los servicios.

Dada la variación existente entre los distintos programas de tratamiento asertivo comunitario, tanto en los estudios de investigación como en la práctica habitual, distintos autores han propuesto identificar aquellos componentes centrales del programa que pueden ser críticos para su efectividad y aquellos que pueden ser alterados por las necesidades locales sin que se vea afectada la evolución del paciente. Han surgido escalas de fidelidad, como la escala de fidelidad del TAC de Dartmouth (DACTS) (Mc Grew JH y cols, 1994, 1995; Teague GB, 1998). Los resultados indican que aquellos programas que se adhieren más a esta escala son más efectivos que aquellos que no lo hacen en reducción del uso hospitalario, reducción de costes, mejora del abuso de tóxicos y mejora en el funcionamiento y calidad de vida de los pacientes (Phillips SD y cols, 2001).

En este estudio el TAC redujo de manera invariable el costo de los cuidados hospitalarios aunque estas diferencias dejaron de tener importancia cuando se incluyeron en el cómputo otros costos generados por la enfermedad. Cuando los costes del TAC son comparados con los abordajes tipo "manejo de casos" las evidencias no demuestran una diferencia de costes entre ambas modalidades de tratamiento.

5.6.3. Eficacia del TAC en esquizofrenia refractaria

No existen estudios específicos acerca de la eficacia del TAC en esquizofrénicos que no responden a tratamiento. El TAC está dirigido a personas con enfermedad mental grave que viven en la comunidad y con escaso soporte socio-familiar, muchos de ellos en situación de vagabundeo. En este grupo heterogéneo caben distintos trastornos psiquiátricos complicados, en muchos casos, por el uso de sustancias.

No obstante, el grupo PORT (Lehman y cols, 2004) coincide con la mayoría de estudios revisados y establece que estas intervenciones deberían estar dirigidas a individuos con esquizofrenia crónica o refractaria que tienen un alto riesgo de repetidas hospitalizaciones, facilidad para discontinuar el tratamiento, dificultad para una adecuada adherencia a los servicios convencionales o falta de recursos sociales y

económicos (homeless). La eficacia (coste-beneficio) en pacientes de menor riesgo no ha sido demostrada debido al alto coste del programa (Scott y Dixon, 1995).

5.6.4. Conclusiones

La mayor parte de los estudios fueron desarrollados en los EEUU donde los modelos de atención pública difieren sustancialmente de los nuestros. Igualmente la composición social: mayor presencia de vagabundos (homeless), distinta composición familiar con familias nucleares más reducidas y con menor apoyo al familiar enfermo, etc. obligan a considerar los resultados con precaución. Hay que recordar que el conjunto de servicios psiquiátricos que engloba el denominado "tratamiento comunitario estándar" es muy diferente en los EEUU al que se ofertan en nuestro medio. Es previsible que las diferencias de eficacia entre el tratamiento comunitario estándar y el TAC en Europa occidental disminuyan y, de hecho, los estudios europeos así lo demuestran.

Por lo tanto, se puede concluir que:

1. El TAC es una propuesta clínicamente efectiva para el manejo y cuidado de enfermos mentales graves en la comunidad. Reduce el uso de camas hospitalarias y mejora algunos aspectos de la evolución.
2. De acuerdo con las evidencias, el TAC está especialmente indicado en personas con trastornos mentales graves (incluida la esquizofrenia) que realizan un uso excesivo de unidades de hospitalización y con una historia de escasa adherencia a los servicios sanitarios lo que conduce a recaídas constantes y exclusión social. En este sentido el TAC está especialmente indicada en esquizofrénicos en situación de vagabundeo (homeless).
3. Los servicios que proveen el TAC deben estar íntimamente interconectados con las unidades de agudos, hospitales de día y servicios de urgencia para la resolución de las crisis cuando los problemas exceden la capacidad de resolución de los equipos del TAC (NICE, 2003).
4. No existen datos que justifiquen la eficacia del TAC de manera específica en la esquizofrenia refractaria, salvo cuando concurren las circunstancias anteriormente citadas.

5.6.5. Recomendaciones

1. El TAC es un tratamiento con eficacia demostrada y recomendable en el manejo de pacientes mentales graves en la comunidad, especialmente en casos de baja adherencia a los tratamientos, uso excesivo de las unidades de hospitalización y desarraigo social.
2. No hay datos que avalen o nieguen la eficacia del TAC en la esquizofrenia refractaria en comparación con otro tipo de abordajes comunitarios, aunque en esta guía se le considera recomendable en el tratamiento comunitario de este subgrupo de pacientes cuando se den en ellos las características citadas en el punto primero.

5.6.6. Bibliografía

1. Burns BJ, Santos AB. Assertive community treatment: an update of randomized trials. *Psychiatr Serv.* 1995 Jul; 46(7): 669-75.
2. Holloway F, Carson J. Intensive case management for the severely mentally ill. *Br J Psychiatry.* 1998; 172: 19-22.
3. Latimer EA. Economic impacts of assertive community treatment: a review of the literature. *Can J Psychiatry.* 1999; 44: 443-454.
4. Lehman AF, Dixon LB, Kernan E, DeForge BR, Postrado LT. A randomized trial of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Nov; 54(11): 1038-43.

5. Lehman AF, Dixon L, Hoch JS, Deforge B, Kernan E, Frank R. Cost-effectiveness of assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Br J Psychiatry*. 1999. April; 174: 346-52.
6. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Green-Paden LD, Tenhula WN, Borese D, Tek C, Sandson N, Steinwachs DM. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): Updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull*. 2004; 30(2): 193-217.
7. Lehman AF, Lieberman JA. Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. En: American Psychiatric Association. Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, Compendio 2006. Barcelona: Ars Medica; 2006. p.349-598.
- 8 Marshall M, Lockwood A. Assertive community treatment for people with severe mental disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, Issue 3. Oxford: Update Review.
9. McGrew JH, Bond GR, Dietzen L, Salyers M. Measuring the fidelity of implementation of a mental health program model. *J Consult Clin Psychol*. 1994 Aug; 62(4): 670-8.
10. McGrew JH, Bond GR. Critical ingredients of assertive community treatment: judgment of the Experts. *J Ment Health Adm*. 1995; 22: 113-125.
11. Mueser KT, Bond GR, Drake RE, Resnick SG. Models of community care for severe mental illness: a review of research on case management. *Schizophr Bull*. 1998; 24 (1): 37-74.
12. (NICE) National Collaborating Center for Mental Health: Assertive Outreach (assertive community treatment). En: Schizophrenia. Core interventions in the treatment and Management of schizophrenia in primary care and secondary care (update). London: Royal College of Psychiatrists y British Psychological Society; 2009. p.262-266.
13. Phillips SD, Burns BJ, Edgar ER, Mueser KT, Linkins KW, Rosenheck RA, Drake RE, McDonel Herr EC. Moving assertive community treatment into standard practice. *Psychiatr Serv*. 2001 Jun; 52(6): 771-9.
14. Rosenheck RA, Dennis D. Time-limited assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Nov; 58(11): 1.073-80.
15. Salkever D, Domino ME, Burns BJ, Santos AB, Deci PA, Dias J, Wagner HR, Faldowski RA, Paolone J. Assertive community treatment for people with severe mental illness: the effect on hospital use and costs. *Health Serv Res*. 1999 Jun; 34(2): 577-601.
16. Scott JE, Dixon LB. Assertive community treatment and case management for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995; 21 (4): 657-68.
17. Stein LI, Test MA. Alternative to mental hospital treatment. Conceptual model, treatment program and clinical evaluation. *Arc Gen Psychiatry*. 1980 Apr; 37 (4): 392-7.
18. Sytema S, Wunderink L, Bloemers W, Roorda L, Wiersma D. Assertive community treatment in the Netherlands: a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2007; 116: 105-112.
19. Taube CA, Morlock L, Burns BJ, Santos AB. New directions in research on assertive community treatment. *Hosp Community Psychiatry*. 1990 Jun; 41(6): 642-7; discussion 649-51.
20. Teague GB, Bond GR, Drake RE. Program fidelity in assertive community treatment: development and use of a measure. *Am J Orthopsychiatry*. 1998 Apr; 68(2): 216-32. Review.
21. Test MA. Training in community living, in *Handbook of Psychiatric Rehabilitation*. Edited by Liberman RP. Boston: Allyn & Bacon; 1992. p.153-170.
22. Wolff N, Helminiak TW, Morse GA, Calsyn RJ, Klinkenberg WD, Trusty ML. Cost-effectiveness evaluation of three approaches to case management for homeless mentally ill clients. *Am J Psychiatry*. 1997 Mar; 154(3): 341-8.

5.7. TERAPIAS DE GRUPO

5.7.1. Introducción

La terapia de grupo tiene como objetivo favorecer la interacción social y producir mejoras en la resolución de problemas, planificación de objetivos y control de la medicación y sus efectos secundarios (APA, 2006). Está incluida en la guía de la Asociación Psiquiátrica Americana dentro de las intervenciones psicosociales muy poco consistentes, ya que la mayoría de estudios existentes sobre su eficacia son de la década de los 70 y existen pocos estudios más actuales con resultados concluyentes (Scott 1995, Schooler 1993). Las terapias de grupo tienen distintas modalidades, con enfoques teóricos distintos y diversos objetivos según el tipo de pacientes a quien vayan dirigidas (cognitivo-conductual, psicoeducativa, entrenamiento en habilidades sociales, introspectiva). No es raro que estas modalidades se solapen entre sí.

5.7.2. Estudios de eficacia de las terapias de grupo en la esquizofrenia

Scott y Dixon, (1995) realizan una revisión de la literatura entre 1966 y 1993 en la que recogen cuatro estudios, a su vez revisiones, de terapia grupal (Parloff y Dies, 1977; Mosher y Keith, 1980; Scott y Griffith, 1982; y Schooler y Keith, 1993). Estos autores encuentran que los estudios realizados en las últimas décadas presentan serios problemas metodológicos que dificultan la interpretación de los resultados. Además, existen pocos ensayos clínicos controlados. Con respecto a los pacientes ingresados, parece que hay consenso de que la eficacia de la psicoterapia grupal es muy débil, en particular entre los pacientes agudos. En los pacientes ambulatorios los estudios no han demostrado evidencia de un efecto fuerte y consistente ni en las tasas de rehospitalización ni en la reducción de psicopatología. Tampoco existe evidencia clara y consistente de mejora en el funcionamiento social o vocacional.

Parloff (1977) realiza una revisión de la década comprendida entre los años 1966 y 1975 sobre la terapia grupal en distintos contextos y con distintos pacientes. Su conclusión no difiere de las halladas previamente en otros estudios. No encuentra resultados concluyentes respecto a la eficacia de la terapia grupal en esquizofrénicos institucionalizados al compararla con otros tratamientos. Sí parece, sin embargo, que mejora la efectividad del tratamiento en estos pacientes cuando se combinan la terapia grupal y otras modalidades terapéuticas. Al igual que en otros estudios, coincide con las investigaciones previas en las que tampoco se obtiene evidencia de que disminuyan las tasas de hospitalización ni la calidad de vida de los pacientes.

La terapia grupal para pacientes con trastornos psicóticos, a pesar de no ser el tratamiento de elección, cubre un amplio espectro de abordajes, desde la terapia de grupos pequeños hasta las comunidades terapéuticas, con un amplio rango de objetivos terapéuticos y modelos teóricos. (Hirsch y Weinberger).

En una revisión, realizada por Kanas (1986), de estudios controlados en los últimos 40 años sobre la eficacia de las terapias de grupo pequeñas en pacientes con trastornos psicóticos, los resultados indican que las terapias de grupo son más efectivas que los controles "no grupales", existiendo, sin embargo, una considerable variabilidad que parece relacionada con la aproximación teórica (las aproximaciones orientadas a la interacción son más efectivas que las orientadas al insight, las cuales pueden llegar a ser perjudiciales para algunos pacientes con esquizofrenia), el tipo de pacientes y ámbito en el que se aplica la intervención (la terapia de grupo es efectiva en el 67% de pacientes ingresados y en el 80 % de pacientes extrahospitalarios).

Kanas desarrolla un nuevo modelo de intervención grupal en el que sugiere que los grupos deberían centrarse en las dificultades presentes en su vida cotidiana, con mínimo énfasis en la reconstrucción de su pasado, es decir, "centrarse en el aquí y ahora" (Kanas 1991 y 1996). Este modelo al que el propio autor denomina "enfoque integrador" combina los hallazgos encontrados en su revisión junto con otros aspectos útiles de intervenciones previas. Los objetivos en este modelo de intervención grupal varían según el tipo de paciente (fase de la enfermedad, ambulatorio, hospitalizado). Así, dichas intervenciones pueden ser eficaces para mejorar el manejo de los síntomas psicóticos en los pacientes más graves, mientras que en los menos graves se pue-

den centrar más en las dificultades interpersonales (habilidades interpersonales, red de apoyo social). Los resultados de las investigaciones iniciales parecen indicar que la aproximación integradora es muy aceptable para los pacientes y es experimentada como útil con pocos abandonos (Kanas 2000).

González de Chávez Menéndez y García-Ordás Alvarez (1992) aportan un punto de vista diferente sobre las habituales intervenciones grupales y plantean la complementariedad de dichos grupos a las terapias individuales y familiares. Consideran que suponen un importante marco de referencia para los pacientes psicóticos pudiendo aumentar su seguridad, el sentido del tiempo, mejorar su socialización y la propia relación entre los pacientes y los miembros del equipo (Hirsch y Weinberger).

Sin embargo, se necesitan más estudios y de mayor tamaño, con un seguimiento a más largo plazo ya que los resultados no son homogéneos. Incluso en pacientes hospitalizados se plantea un efecto perjudicial en la fase aguda de la enfermedad (Kanas 1980), sin embargo, sí se considera que los grupos de apoyo puedan llegar a ser de utilidad para el afrontamiento de síntomas, en la alianza terapéutica y en la relación con los demás en un ambiente controlado. Malm en un estudio de 1982 sugiere que la terapia grupal orientada en la comunicación no reemplaza al tratamiento neuroléptico pero puede aumentar la mejoría producida por dichas medicaciones y el entrenamiento en habilidades sociales.

En cuanto a la selección de pacientes más idóneos para una terapia de grupo, es aconsejable que los pacientes presenten una estabilidad clínica y un control de realidad suficientes. Un exceso de sintomatología productiva, trastornos formales graves del pensamiento o descontrol de impulsos serían factores que harían excluir al paciente de la terapia. Se recomienda que los grupos tengan entre seis y ocho personas (Malm 1990; Hirsch y Weinberger).

5.7.3. Eficacia de la psicoterapia de grupo en la esquizofrenia refractaria

La ausencia de ensayos clínicos randomizados y metodológicamente rigurosos durante la última década sobre eficacia de la psicoterapia de grupo en la esquizofrenia, se sigue de manera lógica de la misma ausencia en la esquizofrenia refractaria a tratamiento.

En esta subtipo de pacientes, Donlon y cols, (1973) realizaron un estudio en pacientes con esquizofrenia crónica "refractaria". El objetivo fue determinar el tratamiento más adecuado en el medio extrahospitalario, una vez que los pacientes habían sido dados de alta del hospital. Compararon un tratamiento grupal cuyo objetivo fundamental es aumentar la socialización con un grupo de pacientes que recibían psicoterapia de soporte individual. Concluyeron que el grupo que recibió tratamiento grupal respondió mucho más favorablemente en medidas de coste-eficacia, asistencia clínica y aumento de socialización.

5.7.4. Conclusiones

Hay una ausencia de estudios relativamente modernos que permita demostrar o refutar la eficacia de la psicoterapia grupal en la esquizofrenia ya sea en variables clínicas, en medidas de resultado funcional, o en las de satisfacción de los usuarios con el tratamiento. Los escasos estudios existentes carecen del rigor metodológico propio de un ensayo clínico.

5.7.5. Recomendaciones

No ha evidencias que permitan recomendar la psicoterapia de grupo en la esquizofrenia refractaria ya sea para las variables clínicas, para mejorar su estatus funcional o para mejorar su satisfacción personal o la adherencia al tratamiento.

El uso de la psicoterapia de grupo en la esquizofrenia refractaria a tratamiento solo ha mostrado su validez cuando es un método de implementación de otros tratamientos que sí han demostrado su eficacia (por ejemplo, psicoterapia cognitiva) o enmarcados en programas de tratamiento que, igualmente, han demostrado eficacia (por ejemplo, Intervenciones Familiares).

5.7.6. Bibliografía

1. American Psychiatric Association: Guía clínica para el tratamiento de la esquizofrenia (2ª ed.) En: "Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Compendio 2006". Barcelona: Ars Medica; 2006. p.349-598.
2. Canadian Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia. Can J Psychiatry. 1998 Nov; 43 (Suppl 2).
3. Donlon PT, Rada RT, Knight SW. A therapeutic aftercare setting for "refractory" chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry. 1973; 130: 682-684.
4. González de Chávez Menéndez M, García - Ordás Alvarez A. Group therapy as a facilitating factor in the combined treatment approach to schizophrenia. In: Psychotherapy of Schizophrenia: facilitating and Obstructive factors (eds. A. Werbart & J.Cullberg). Scandinavian: University Press, Oslo; 1992.
5. Hirsch & Weinberger. Schizophrenia. Psychological treatments. Chapter 33, pp 675-676.
6. Kanas N, Rogers M, Kretz E, Patterson L, Campbell R: the effectiveness of group psychotherapy during the first three weeks of hospitalization: a controlled study. Nerv Ment Dis. 1980; 168: 487-492.
7. Kanas N. Group therapy with schizophrenics: a review of controlled studies. Group Psychother. 1986; 36:339-360.
8. Kanas N. Group therapy with schizophrenic patients: a short-term, homogeneous approach. Int J Group Psychother. 1991 Jan; 41 (1): 33-48.
9. Kanas N. Group psychotherapy with schizophrenia, in Comprehensive Group Psychotherapy, 3rd ed. Edited by Kaplan HI, Sadock BJ. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p.407-418.
10. Kanas N. Group psychotherapy and schizophrenia: an integrative model. In: Psychosis Psychological Approaches and Their Effectiveness. Edited by Martindale BV, Bateman A, Marginson F, Crowe M. London, Gaskell; 2000. p.120-133.
11. Malm U. The influence of group therapy on schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. Suppl. 1982; 297: 1-65.
12. Malm U. Group therapy in Handbook of Schizophrenia, vol 4: Psychosocial treatment of Schizophrenia. Edited by Herz MI, Keith SJ, Docherty JP. Amsterdam: Elsevier; 1990. p.191-211.
13. May PR, Simpson GM. Schizophrenia: overview of treatment methods, in Comprehensive Textbook of Psychiatry, 3rd edition, vol.2. Edited by Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ. Baltimore: Williams & Wilkins; 1980. p.1.192-1.216.
14. Mosher LR, Keith SJ. Psychosocial treatment: individual, group, family and community support approaches. Schizophr Bull. 1980; 6: 10-41.
15. O'Brien CP. Group psychotherapy with schizophrenia and affective disorders. Comprehensive Group Psychotherapy, 2nd ed. Edited by Kaplan HI, Sadock BJ. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983. p.242-249.
16. O'Brien CP, Hamm KB, Ray BA, Pierce JF, Luborsky L, Mintz J. Group vs individual psychotherapy with schizophrenics: a controlled outcome study. Arch Gen Psychiatry. 1972; 27: 474-478.
17. Parloff MB, Dies RR. Group psychotherapy outcome research 1966-1975. Int J Group Psychother. 1977 Jul; 27 (3): 281-319.
18. Scott JE, Dixon LB. Psychological interventions for schizophrenia. Schizophr Bull. 1995; 21:621-630.
19. Schooler NR, Keith SJ. The clinical research base for the treatment of schizophrenia. Psychopharmacol Bull. 1993; 29: 431-446.

5.8. REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

5.8.1. Introducción y definición

La presencia de déficits cognitivos en la esquizofrenia se ha reconocido desde la propia definición de la enfermedad. La causa precisa de dichos déficits no es conocida aún. Sin embargo, el avance en la caracterización de los problemas cognitivos que surgen en la esquizofrenia ha sido sustancial. A los ya tradicionalmente descritos déficits en atención, memoria y funciones ejecutivas, se han sumado en las últimas dos décadas, problemas en habilidades visuoespaciales, fluidez verbal, velocidad de procesamiento, y razonamiento. Sin embargo, y a pesar de este hecho, no existe a día de hoy ninguna alternativa farmacológica aprobada por las agencias estatales para el tratamiento de los déficits cognoscitivos en la esquizofrenia.

Desde el año 2002 se han publicado siete metanálisis que han tratado de sintetizar los ensayos realizados con rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia (ver tabla 15-I. Anexo 1) aunque alguno (Kurtz y cols, 2001) está más próximo al concepto de revisión bibliográfica que al de metanálisis.

A pesar del éxito de la rehabilitación cognitiva en personas con trastornos neurológicos, el uso de métodos similares en el tratamiento de la esquizofrenia es relativamente nuevo y todavía existe controversia acerca de qué técnicas debieran usarse, o sobre si los resultados son eficaces o prometedores (Wykes, 2001). Algunas de las formas más empleadas en la ejercitación práctica, es la reproducción de tareas inspiradas en tests cognitivos y el entrenamiento repetido de procedimientos diseñados para abordar problemas cognitivos concretos. La teoría que subyace en el caso de pacientes con esquizofrenia, es que los déficits cognitivos contribuyen a la vulnerabilidad de la persona hacia la esquizofrenia (tanto directamente como a través de la susceptibilidad al estrés), y por lo tanto, el hecho de paliarlos debería traducirse, al menos en teoría, en una menor vulnerabilidad a la enfermedad.

Los modelos conceptuales que subyacen en la rehabilitación neuropsicológica son tres: modelos restauradores, modelos compensatorios y aproximaciones ambientales (Bellack, 1999). El modelo restaurador se centra en la corrección de los déficits cognitivos subyacentes. El modelo compensador también denominado "protésico" enseña a los pacientes a compensar sus déficits mediante estrategias basadas en funciones cognitivas no dañadas. El modelo ambiental trata de modificar el ambiente de los pacientes de manera que sea cognitivamente menos exigente. En los ensayos clínicos realizados con pacientes con esquizofrenia, es difícil distinguir entre los dos primeros modelos a la hora de clasificar cada ensayo (Twanley y cols, 2003)

Estos últimos autores clasifican los distintos ensayos de rehabilitación cognitiva en estudios que emplean estrategias denominadas "prácticas de tareas automatizadas" en las que los pacientes realizan entrenamientos repetitivos sobre un tipo de tarea cognitiva concreta y las estrategias denominadas "prácticas de tareas con estrategias orientadas" en las que los pacientes realizan entrenamientos dirigidos y orientados por un "entrenador". A su vez, cada estrategia puede realizarse mediante técnicas de "papel y lápiz" o "computadorizadas" (Twanley y cols, 2003).

Los ensayos de rehabilitación neuropsicológica basan, además, su heterogeneidad en los formatos de rehabilitación aplicada: oscilan entre tratamientos consistentes en una sesión única a otros de hasta 36 sesiones. La duración puede oscilar entre un solo día hasta nueve meses. La duración de cada sesión tiene su rango entre los 20 y los 90 minutos. El formato puede ser también bien individual, bien grupal.

Otro de los factores de heterogeneidad entre los ensayos es el número y tipo de funciones cognitivas que se tratan de rehabilitar y, en consecuencia, las variables resultado en cada ensayo. Esta discrepancia tenderá a resolverse durante los próximos años por la propuesta de la iniciativa MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia consensus panel) que ha promovido la estandarización de los métodos de evaluación en la investigación sobre resultados cognitivos en la es-

quizofrenia. Este grupo ha identificado ocho dominios específicos: atención/vigilancia, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y memoria, aprendizaje visual y memoria, razonamiento y resolución de problemas, comprensión verbal y cognición social (MATRICS; Nuechterlein y cols, 2004)

A pesar de la mejoría del rendimiento en tests post tratamiento (Hermanutz y Gestrich, 1987), se ha cuestionado si dicha recuperación se puede generalizar a tareas de la vida diaria. Es por ello que Bellack (1995) subrayó que la concentración de esfuerzos en la rehabilitación de los déficits específicos de la esquizofrenia es improbable que pueda demostrar su beneficio. En lugar de ello, propone, los esfuerzos debieran dirigirse a intervenciones sobre el individuo y ambientales más amplias teniendo en cuenta los déficits cognoscitivos presentes en la esquizofrenia pero centrando los esfuerzos terapéuticos en la mejoría de los déficits funcionales.

La rehabilitación neuropsicológica ha recibido diferentes nombres. De entre los empleados con mayor frecuencia están: "cognitive remediation", rehabilitación cognitiva, entrenamiento cognitivo, rehabilitación neuropsicológica. En este manual se ha escogido rehabilitación neuropsicológica para evitar la confusión terminológica con los tratamientos cognitivos de la esquizofrenia que ya han sido revisados en esta guía. Adoptaremos la definición de rehabilitación neuropsicológica propuesta en la guía NICE (2009):

1. Un procedimiento que se centra específicamente en las funciones cognitivas básicas tales como la atención, la memoria de trabajo y el funcionamiento ejecutivo.
2. Se implementa con la intención específica de conseguir una mejoría del nivel de desempeño en esas funciones cognitivas o en otras funciones básicas relacionadas tales como las actividades de la vida diaria o las habilidades sociales y laborales.

5.8.2. Eficacia de la rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia.

A pesar del gran número de publicaciones relacionadas con la rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia, el número de ensayos clínicos controlados con rigor metodológico son escasos, oscilando entre 21 a 26 hasta el año 2008. Desafortunadamente están marcados por la heterogeneidad de las intervenciones con tratamientos que oscilan entre una única sesión y varias decenas de ellas, con duraciones de un día a varios meses, y con tamaños muestrales muy reducidos (en algunos casos de 10) y que no suelen superar los 50 casos. Gracias a la unificación conceptual en las variables resultado cognitivas propuesta por el grupo de MATRICS (Nuechterlein y cols, 2004), la medición de resultados se ha simplificado, permitiendo así una más fácil comparación entre los metanálisis publicados los últimos años.

Hay un total de siete revisiones metanalíticas desde el año 2000. Este número sorprende frente al reducido número de estudios. Sin duda las dos más importantes son las publicadas por McGurk y colaboradores en el American Journal of Psychiatry en el año 2007 y la del grupo de trabajo de la guía NICE publicada dos años más tarde (2009). Su importancia radica en el rigor metodológico de ambos metanálisis y en la frescura de su publicación (incluyendo así más estudios que las revisiones previas).

Estas dos revisiones ejemplifican una tendencia global de todas las revisiones: a medida que los criterios de inclusión de los estudios metanalizados se endurecen, los efectos favorables de la rehabilitación neuropsicológica se difuminan quedando ésta solamente favorecida cuando es incluida en un paquete con varias medidas rehabilitadores frente a cuando actúa como tratamiento principal y único de rehabilitación psiquiátrica.

Metanálisis de McGurk y cols, 2007

Esta influyente revisión analiza un conjunto de 26 ensayos controlados y randomizados de rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia con una n total de 1.151 pacientes. Las conclusiones de los autores son muy optimistas: la rehabilitación neuropsicológica tiene un efecto positivo global sobre la cognición

en la esquizofrenia con un tamaño del efecto de 0,41 así como en seis de los siete dominios cognitivos (0,39-0,54) (ver tabla 15-2. Anexo 1). Según destacan los autores, el efecto de la rehabilitación neuropsicológica fue similar en los 26 estudios a pesar de las diferencias en los métodos de tratamiento o la duración de los mismos.

Se aprecia, además, que los efectos positivos sobre la funcionalidad son claramente más fuertes en los ensayos en los que la rehabilitación neuropsicológica se asocia con otros programas de rehabilitación psiquiátrica (0,47) frente a los que es proporcionada de manera exclusiva (0,05). Además, los ensayos consistentes en estrategias dirigidas por un entrenador fueron más eficaces que las que se basaban en estrategias de ejercicios repetitivos.

Metanálisis de la revisión NICE (2009)

Esta revisión es probablemente la más rigurosa metodológicamente. Incluye 25 ensayos clínicos (n=1.390) que cumplieron los criterios de inclusión adoptados por el grupo revisor (ensayos clínicos randomizados con más de diez casos por rama y que incluyeran un grupo comparador frente a cualquier estrategia terapéutica alternativa) en personas con esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados. Se habían excluido cinco estudios de los 25 iniciales en los que la información sobre las medidas resultado eran imprecisas o no manejables estadísticamente.

Los autores concluyen que, globalmente, la rehabilitación neuropsicológica cuando es administrada como tratamiento único no mejora más que otras alternativas terapéuticas cualquiera de las variables resultado obtenidas (tasas de recaída, rehospitalizaciones, estado mental o calidad de vida). Aunque algunos estudios concretos informan de mejorías en estos parámetros, éstas no son estadísticamente significativas.

En los seis ensayos donde hubo algún tipo de seguimiento longitudinal, las evidencias de que la rehabilitación neuropsicológica produce mejorías cognitivas perdurables en el tiempo del seguimiento son limitadas (ver tabla 15-3. Anexo 1). Las áreas donde se encuentran mejoras (aunque con reducidos tamaños del efecto) son cognición social, razonamiento y resolución de problemas y aprendizaje visual y memoria. En cualquier caso, cuando hay algún efecto, éste viene aportado por dos estudios principalmente (Hogarty y cols, 2004 y Penadés y cols, 2006) de tal manera que cuando estos dos ensayos son retirados del conjunto, los efectos se pierden salvo en uno de los dominios cognitivos (razonamiento y resolución de problemas).

Otras revisiones

El primer metanálisis que se realizó sobre rehabilitación neuropsicológica fue publicado en el año 2000 (McGrath y Hayes) dentro de las revisiones Cochrane (ver tabla 15-1). En aquél año solo pudieron localizar tres ensayos clínicos que cumplieran los criterios exigibles a un ensayo clínico controlado y randomizado y con un tamaño global de la muestra reducido (n=117). Concluyeron que esos estudios no pudieron demostrar ventajas de la rehabilitación neuropsicológica en las medidas de estado mental, comportamiento social o estatus cognitivo.

Pilling y cols, dos años después, (2002) amplían su metanálisis a un total de cinco ensayos (n=170) llegando a las mismas conclusiones que el grupo anterior.

Un año más tarde, Krabbendam y Aleman, (2003) realizan otra revisión metanalítica con criterios menos rígidos en la selección de los ensayos. Incluyen 12 estudios y una muestra global (n) de 543 pacientes. Al ampliar el número de estudios sí se alcanzan efectos significativos: la rehabilitación neuropsicológica supone una ventaja en la mejoría de los déficits cognitivos en la esquizofrenia con un tamaño del efecto medio (diferencia ponderada de medias) de 0,45 (IC 95% de 0,26 a 0,64).

Kurtz y cols, en el año 2001 publicaron otro metanálisis con 11 estudios (n=181) en los que la medida resultado estudiada se ciñó al rendimiento en la prueba de Winsconsin (WCST). La conclusión de los autores

fue que la rehabilitación neuropsicológica mejora significativamente el rendimiento en dicha prueba en las personas con esquizofrenia. El tamaño del efecto (diferencia ponderada de medias) obtenido fue de 0,98 (IC 95%: 0,80 a 1,16).

Twanley y cols, en el año 2003 realizan un metanálisis con criterios más laxos en la inclusión de los ensayos analizados: 17 ensayos clínicos (n=695). Al ampliar el número de estudios incluidos observamos el mismo fenómeno: aparecen efectos significativos. De acuerdo con los autores hay efectos positivos de la rehabilitación neuropsicológica en el rendimiento cognitivo (diferencia ponderada de medias) de 0,32; en la reducción de la severidad de los síntomas (0,26) y la funcionalidad (0,51).

5.8.3. Rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia refractaria

No existen estudios específicos dedicados a comprobar el efecto de esta modalidad de tratamiento en la esquizofrenia refractaria a tratamiento. No obstante, no existen diferencias en cuanto a severidad en el deterioro cognoscitivo que sufren las personas con esquizofrenia resistente a tratamiento frente a las que sí responden a los tratamientos antipsicóticos (Sánchez y cols, 2010). En consecuencia, y a falta de estudios diseñados *ad hoc* para este grupo de pacientes, no vemos obstáculo en la aplicación de las conclusiones obtenidas en el grupo de esquizofrenia global al subgrupo de personas con esquizofrenia refractaria a tratamiento.

5.8.4. Conclusiones

1. El número de estudios sobre ensayos clínicos que determinen la eficacia de la rehabilitación neuropsicológica en personas con esquizofrenia es aún insuficiente.
2. Al escaso número de ensayos, se une el reducido tamaño de las muestras empleadas, la heterogeneidad metodológica en la evaluación de los resultados y los distintos, y a veces incomparables, métodos empleados para realizar la rehabilitación.
3. La magnitud de la eficacia de la rehabilitación neuropsicológica tanto en relación con una mejora del estatus cognitivo de los pacientes como en otras variables clínicas, de resultado funcional así como de reingresos, va disminuyendo a medida que los criterios de inclusión de los estudios revisados se hace más exigente.
4. A la luz de los datos que actualmente disponemos, no se puede afirmar con seguridad una eficacia contrastada de la rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia como tampoco su contrario (la ausencia de eficacia). Se puede concluir que esta modalidad de terapia, en el momento actual, se encuentra aún en fase de experimentación.
5. La eficacia de la rehabilitación neuropsicológica parece ser mayor cuando ésta forma parte de un conjunto de medidas rehabilitadoras más amplio y disminuye cuando es la única medida de tratamiento psicosocial empleado.

5.8.5. Recomendaciones

La ausencia de evidencias concluyentes sobre su eficacia o ausencia de la misma de la rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia y el hecho de que aún se encuentren en fase de experimentación, nos impide recomendar por el momento de manera clara su administración como tratamiento estándar en el manejo de la esquizofrenia refractaria a tratamiento.

Pesando sobre esta recomendación conservadora está el hecho de la ausencia de programas estructurados de rehabilitación neuropsicológica validados al español y cuya eficacia/efectividad hayan sido adecuadamente comprobadas. Esto obliga a disponer de personal altamente entrenado en las técnicas de rehabilitación neuropsicológica que suplan esta carencia.

Las evidencias apuntan a una mayor eficacia de esta modalidad de tratamiento cuando es administrado como una medida más dentro de un conjunto de actividades rehabilitadoras. Por ello, en caso de que se pueda desarrollar esta actividad en la rehabilitación de personas con esquizofrenia, este tratamiento nunca deberá ser administrado como terapia única sino como parte integrante de un programa rehabilitador más amplio.

5.8.6. Bibliografía de Rehabilitación neuropsicológica

1. Bell M, Bryson G, Wexler BE. Cognitive remediation of working memory deficits: durability of training effects in severely impaired and less severely impaired schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2003; 108: 101–109.
2. Bellack AS, Harris A, Markow T, McCormick J, Nuechterlein K, Asarnow R. Effects of attention training on information processing in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1994; 20: 537-546.
3. Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: Problems, prospects and strategies. *Schizophr Bull.* 1999; 25(2): 257-274.
4. Bellucci DM, Glaberman K, Haslam N. Computer-assisted cognitive rehabilitation reduces negative symptoms in the severely mentally ill. *Schizophr Res.* 2003 Feb 1; 59(2-3): 225-32.
5. Fiszdon JM, Bryson GJ, Wexler BE, Bell MD. Durability of cognitive remediation training in schizophrenia: performance on two memory tasks at 6-month and 12-month follow-up. *Psychiatry Res.* 2004; 125: 1–7.
6. Greig TC, Zito W, Wexler BE, Fiszdon J, Bell MD. Improved cognitive function in schizophrenia after one year of cognitive training and vocational services. *Schizophr Res.* 2007 Nov; 96(1-3): 156-61.
7. Hogarty GE, Greenwald DP, Eack SM. Durability and mechanism of effects of cognitive enhancement therapy. *Psychiatr Serv.* 2006 Dec; 57(12): 1.751-7.
8. Hogarty GE, Flesher S, Ulrich RF, Carter M, Greenwald D, Pogue-Geile MF, Kechavan M, Cooley S, Di Barry AL, Garrett A, Pare pally H, Zoretich R. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behaviour. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 866–876.
9. Krabbendam L, Aleman A. Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacol.* 2003; 169: 376-382.
10. Kurtz MH, Moberg PJ, Gur RC, Gur RE. Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2001; 11(4): 197-210.
11. López-Luengo B, Vázquez C. Effects of attention process training on cognitive functioning of schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2003; 119: 41–53.
12. McGrath J, Hayes RL. Cognitive rehabilitation for people with schizophrenia and related conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD000968. DOI: 10.1002/14651858. CD000968.
13. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007 Dec; 164(12): 1791-802.
14. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): Cognitive remediation. En: *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update).* 2009: 219-224.
15. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM y cols. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 72: 29-39.
16. Penadés R, Catalán R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J, Gastó C. Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: a controlled and randomized study. *Schizophr Res.* 2006; 87: 323–331.

17. Pilling S, Bebbington P, Kuipers E, Garety P, Geddes J, Martindale B, Orbach G, Morgan C. Psychological treatments in schizophrenia: II. Meta-analysis of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation. *Psychol Med.* 2002; 32: 783-791.
18. Sánchez P, Ojeda N, Elizagárate E, Peña J, Ballesteros J, Yoller AB, Gutiérrez M, Casais L, Ezcurra J. Déficit atencionales y respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento: resultados mediante análisis factorial confirmatorio. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2010; 3: 40-49.
19. Sartory G, Zorn C, Groetzinger G, Windgassen K. Computerized cognitive rehabilitation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005; 75: 219-223.
20. Silverstein SM, Hatashita-Wong M, Solak BA, Uhlhaas P, Landa Y, Wilkniss SM, Goicochea C, Carpiniello K, Schenkel LS, Savitz A, Smith TE. Effectiveness of a two-phase cognitive rehabilitation intervention for severely impaired schizophrenia patients. *Psychol Med.* 2005; 35: 829-837.
21. Twanley EW, Jeste DV, Bellack AS. A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003; 29(2): 359-382.
22. Ueland T, Rund BR. Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand.* 2005; 111: 193-201.
23. Vauth R, Corrigan PW, Clauss M, Dietl M, Dreher-Rudolph M, Stieglitz RD, Vater R. Cognitive strategies versus self-management skills as adjunct to vocational rehabilitation. *Schizophr Bull.* 2005 Jan; 31(1): 55-66.
24. Wykes T, Reeder C, Landau S, Everitt B, Knapp M, Patel A, Romeo R. Cognitive remediation therapy in schizophrenia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2007 May; 190: 421-7.

5.9. PSICOTERAPIAS PSICOANALÍTICAS Y PSICODINÁMICAS

5.9.1. Introducción y definición

El objetivo primordial del Psicoanálisis es la integración gradual del material previamente reprimido en la estructura global de la personalidad. Es un proceso lento que requiere que el analista mantenga un equilibrio entre la interpretación del material inconsciente y la capacidad del paciente de integrar esos conocimientos. Inicialmente el objetivo es preparar al paciente a tolerar la ansiedad producida por el material que se descubrirá. Se le enseña al paciente a hacer conscientes pensamientos y sentimientos más internos, y a reconocer las resistencias naturales a la voluntad de la mente o a la capacidad de manejar directamente material psiquiátrico nocivo. El proceso de análisis consiste en que tanto paciente, como analista, coloquen juntos las piezas del rompecabezas. La actividad del analista se limita a la interpretación puntual de las asociaciones del paciente.

Este tipo de terapia es indicada para tratar conflictos psicológicos existentes desde hace tiempo que han dado lugar a un síntoma o un trastorno. El nivel de eficacia del Psicoanálisis depende, entre otros, de la capacidad del paciente de crear un pacto analítico y mantener un compromiso con el proceso analítico, son muchísimo más relevantes que el diagnóstico. El proceso de cura o de mejoría implica la liberación de la represión, segura y eficazmente. El aparato estructural de la mente – ello, yo, superyo- se modifica. El yo es capaz de manejar los impulsos reprimidos y finalmente está en posición de aceptar o renunciar a ellos.

El tratamiento psicodinámico es una intervención que puede clasificarse como una de las terapias de "conversación". La relación entre la persona que busca el tratamiento y el terapeuta conforma el componente principal de la terapia. Su utilidad para las personas con esquizofrenia como único tratamiento, sin medicación, no ha sido profundamente evaluada, con excepción de tres estudios realizados a co-

mienzos de las décadas de 1970 y 1980. Los estudios sobre el efecto de la psicoterapia en la esquizofrenia ofrecen resultados contradictorios.

La evaluación de la eficacia de las terapias psicoanalíticas en la esquizofrenia presenta numerosas dificultades, algunas específicas en la esquizofrenia y otras comunes al Psicoanálisis como grupo de psicoterapias. En primer lugar, está la heterogeneidad conceptual y metodológica entre las distintas escuelas de Psicoanálisis lo que las hace incomparables y obliga a evaluar cada modalidad de terapia en función de la escuela de pensamiento psicoanalítico a la que está adscrita. En segundo lugar, la variabilidad conceptual incluso dentro de cada escuela: desgraciadamente hay demasiados términos con límites conceptuales imprecisos cuando no francamente polisémicos lo que dificulta la evaluación en Psicoanálisis (el término represión es empleado con hasta seis significados distintos solo en la obra de Freud). En tercer lugar, está el rechazo a la evaluación cuantitativa de los resultados presente en los miembros de las escuelas psicoanalíticas lo que explica en buena parte la inexistencia de estudios que evalúen su eficacia. No obstante, esta tendencia parece haber cambiado en los últimos dos años a tenor de las comunicaciones en los congresos de la Asociación Americana de Psiquiatría.

Por último, existe una tendencia primigenia que se extiende desde el fundador del Psicoanálisis a considerar a las personas con esquizofrenia como no aptas para beneficiarse del psicoanálisis individual, lo que no ha evitado la creación de un cuerpo teórico para la conceptualización de la psicogénesis de la esquizofrenia. Hace ya varias décadas que esta tendencia cambió y han ido apareciendo propuestas de tratamiento basadas en los presupuestos psicoanalíticos más adaptadas para el paciente con esquizofrenia. Desgraciadamente ninguna de ellas ha sido evaluada en su eficacia y los escasos estudios que se presentan a continuación fueron realizados hace ya muchos años mediante técnicas más clásicas.

El número de ensayos clínicos correctamente randomizados y controlados con unas medidas de resultados objetivas y adecuadas es muy reducido y no pasa de cuatro. En este sentido, hay dos estudios metanalíticos (Malmberg y cols, 2001 y NICE, 2009) recientes que prácticamente evalúan los mismos estudios (ver tabla 16-1. Anexo 1).

Teniendo en cuenta la heterogeneidad anteriormente descrita, adoptaremos una definición de terapia psicoanalítica tal y como la que ha propuesto el grupo redactor de la guía NICE. Este grupo distingue las intervenciones psicodinámicas de las psicoanalíticas. Las intervenciones psicodinámicas en la esquizofrenia se definen como:

- a. Sesiones terapéuticas regulares basadas en un modelo psicoanalítico o psicodinámico.
- b. Las sesiones deben basarse en una variedad de estrategias que incluyen las orientadas a la consecución de un *insight* exploratorio, una actividad directiva o de apoyo y aplicadas con flexibilidad.

Para considerar a una intervención como psicodinámica, ésta debe incluir el manejo de la transferencia y de los procesos inconscientes.

De acuerdo con el mismo grupo las intervenciones psicoanalíticas se definen como:

- a. Sesiones planificadas individuales y regulares durante un período mínimo de un año.
- b. Los analistas deben ajustarse a una técnica psicoanalítica y una estricta definición de su modelo.

Para ser considerado como un psicoanálisis en sentido estricto, la intervención debe incluir el manejo del inconsciente y las relaciones tempranas niño/adultos.

5.9.2. Estudios de eficacia de psicoterapias psicoanalíticas en la esquizofrenia

Metanálisis de Malmberg y cols, (2001)

El metanálisis de Malmberg y cols está compuesto por, únicamente, cuatro ensayos clínicos que cumplen los criterios de inclusión propuestos por los autores. Como se puede comprobar en la tabla 16-1 se trata

de estudios con cierta antigüedad. La heterogeneidad de los mismos impiden que puedan ser metanalizados conjuntamente (ver tablas 16-2 a 16-6). En consecuencia: las conclusiones parten de un solo ensayo en la mayor parte de las ocasiones, con tamaños muestrales muy pequeños y, lo más importante, con resultados que no han podido ser replicados. Esto limita de manera definitiva lo que se puede concluir de las evidencias disponibles.

Las conclusiones que extraen los autores son que la psicoterapia psicodinámica individual como tratamiento único no reduce el riesgo de suicidio en relación con el tratamiento estándar con medicación. Por otro lado, los pacientes en tratamiento estándar con medicación tienen mayor probabilidad de recibir el alta hospitalaria que aquéllos tratados en exclusiva con psicoterapia (RR= 8,35; IC 95%= 2,0 a 34,3) hecho compatible con la intuición de la mayor parte de los clínicos (tabla 16-2).

Cuando la psicoterapia psicodinámica es administrada junto con medicación tampoco mejora los resultados de los cuidados estándar que incluyen el tratamiento farmacológico (tabla 16-3). Estos resultados fueron, globalmente tomados, decepcionantes también cuando se compara la psicoterapia psicodinámica orientada al insight frente a la orientada a la adaptación a la realidad (tabla 16-3) aunque parece que los pacientes aceptan mejor la primera que la segunda.

Este grupo tampoco encontró diferencias cuando se comparó la psicoterapia psicodinámica individual frente a la grupal (tabla 16-5) o la psicoterapia psicodinámica individual con medicación frente a la misma psicoterapia sin medicación (tabla 16-6), aunque en este último caso el tamaño muestral es tan pequeño (n=24) que limita el alcance de las conclusiones.

Metanálisis de la guía NICE (2009)

El metanálisis realizado por el grupo de la guía NICE para la esquizofrenia emplea tres ensayos clínicos que cumplen con sus criterios de definición de ensayo clínico, con los de los tratamientos psicodinámicos y psicoanalíticos, y que muestren medidas de resultado ponderables. Es llamativo que, ocho años después del primer metanálisis, el número de ensayos clínicos sobre esta modalidad de tratamiento siga siendo el mismo. Tal como señala la tabla I, la guía NICE analiza tres ensayos clínicos de los cuales, dos son los mismos que en el metanálisis de Malmberg y cols, (2001) y uno más reciente del año 2003.

Es por ello que los resultados a los que llegan son prácticamente idénticos. A continuación se detalla una tabla con resultados que no habían sido hecho explícitos en el anterior metanálisis pero que proceden de los mismos estudios (tabla 16-7).

Las conclusiones, en definitiva, son las mismas. Las terapias psicodinámicas y el psicoanálisis individual cuando son aplicados a la esquizofrenia no demuestran ventaja alguna ya sea en la reducción de síntomas psicóticos, funcionalidad o calidad de vida. Esto se mantiene bien cuando son comparados al tratamiento psiquiátrico estándar con medicación, bien cuando el comparador es el tratamiento cognitivo-conductual (Durham y cols, 2003).

Los autores de este metanálisis recomiendan las orientaciones teóricas psicodinámicas de aplicación exclusiva en los clínicos implicados en el tratamiento de personas con esquizofrenia como método adecuado de comprensión de los fenómenos psicológicos que muestran estos pacientes, así como de las relaciones que se establecen entre paciente y terapéutica. Esta recomendación, que ya había sido realizada en la revisión Cochrane de Malmberg y cols, (2001) entra en contradicción con lo concluido anteriormente, ya que si no se puede recomendar un tratamiento a un paciente por falta de eficacia no se entiende que sí se encuentre razones empíricas para recomendar su empleo al clínico como medida eficaz para la intervención terapéutica.

5.9.3. Conclusiones

1. El número de ensayos clínicos adecuadamente randomizados, con intervenciones psicoterapéuticas bien definidas y con medidas de los resultados igualmente definidas y cuantificadas son es-

casos y no pasan de tres. No hay ninguno que mida su eficacia en la esquizofrenia refractaria a tratamiento.

2. Los ensayos realizados son antiguos. Este hecho hace que las intervenciones psicoterapéuticas realizadas, los criterios diagnósticos y las medidas de resultado hayan quedado desfasados y sean difícilmente aplicables a los usos actuales.
3. La heterogeneidad entre los ensayos clínicos compromete su cuantificación conjunta. Esto hace que los tamaños muestrales a partir de los cuales se extraen las conclusiones sean demasiado pequeños.
4. No hay ensayos clínicos con un mínimo rigor metodológico que haya comprobado la eficacia de las nuevas técnicas de orientación dinámica para la intervención en la esquizofrenia que ha ido apareciendo durante las últimas décadas.
5. Teniendo en cuenta todo lo anterior, ni el psicoanálisis ni las terapias de orientación dinámica son más eficaces que los tratamientos estándares con medicación aplicados en la esquizofrenia a la hora de mejorar la sintomatología de la enfermedad, el número de recaídas/hospitalizaciones, la calidad de vida o el estatus funcional de estas personas.
6. El formato de la psicoterapia (individual frente a grupal) no demuestra ventaja de uno sobre otro.
7. Los tratamientos psicodinámicos cuando son administrados de manera exclusiva (sin medicación) empeoran claramente todas las medidas de resultados evaluadas en las comparaciones con los tratamientos estándares de la esquizofrenia (con medicación).

5.9.4. Recomendaciones

1. No hay evidencias suficientes en la actualidad que permitan recomendar este tipo de tratamientos para la esquizofrenia refractaria como eficaz.
2. Por la misma razón, tampoco hay evidencias suficientes que permitan rechazar este tratamiento para la esquizofrenia refractaria como ineficaz.
3. En caso de que se considere conveniente recomendar algún tipo de psicoterapia de orientación dinámica en la esquizofrenia refractaria, ésta deberá ser administrada por personal que acredite su formación en la modalidad de tratamiento psicodinámico administrado y siempre de manera adjunta a los tratamientos que sí han demostrado eficacia en la esquizofrenia (por ejemplo la medicación antipsicótica).

5.9.5. Bibliografía psicoterapias psicoanalíticas

1. Coyle P. A comparative analysis of varying treatment approaches on the level of community adjustment among schizophrenic outpatients. PhD dissertation: submitted to the Adelphi University. USA; 1988.
2. Dincin J, Witheridge TF. Psychiatric rehabilitation as a deterrent to recidivism. *Hosp Community Psychiatry*. 1982; 33(8): 645-50.
3. Durham RC, Guthrie M, Morton RV, Reid DA, Treliving LR, Fowler DMR, MacDonald RR. Tayside-Fife clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms. Results to 3-month follow-up. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 303-11.
4. Eckman TA, Wirshing WC, Marder SR, Liberman RP, Johnston Cronk K, Zimmermann K, Mintz J. Technique for training schizophrenic patients in illness self-management: a controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1992; 149(11): 1.549-55.
5. Falloon IR, Boyd JL, McGill CW, Razani J, Moss HB, Gilderman AM. Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia: a controlled study. *N Engl J Med*. 1982; 306(24): 1.437-40.

6. Gunderson JG, Frank AF, Katz HM, Vannicelli ML, Frosch JP, Knapp PH. Effects of psychotherapy in schizophrenia II. Comparative outcome of two forms of treatment. *Schizophr Bull.* 1984; 10(4): 564-598.
7. Haddock G, Tarrier N, Morrison AP, Hopkins R, Drake R, Lewis S. A pilot study evaluating the effectiveness of individual inpatient cognitive-behavioural therapy in early psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1999; 34: 254-8.
8. Hogarty GE, Kornblith SJ, Greenwald D, DiBarry AL, Cooley S, Ulrich RF, Carter M, Flesher S. Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, I: Description of study and effects on relapse rates. *Am J Psychiatry.* 1997; 154(11): 1.504-13.
9. Hogarty GE, Greenwald D, Ulrich RF, Kornblith SJ, DiBarry AL, Cooley S, Carter M, Flesher S. Three-year trials of personal therapy among schizophrenic patients living with or independent of family, II: Effects on adjustment of patients. *Am J Psychiatry.* 1997; 154(11): 1.514-24.
10. Karon BP, Vandebos GR. Experience, medication and the effectiveness of psychotherapy with schizophrenics. *Br J Psychiatry.* 1970; 116: 427-428.
11. Kemp R, Hayward P, Applewhaite G, Everitt B, David A. Compliance therapy in psychotic patients: randomised controlled trial. *Br Med J.* 1996; 312: 345-9.
12. Levine J, Barak Y, Granek I. Cognitive group therapy for paranoid schizophrenics: applying cognitive dissonance. *J Cogn Psychother.* 1998; 12(1): 3-12.
13. Lewis S, Tarrier N, Haddock G, Bentall R, Kinderman P, Kingdon D, Siddler R, Drake R, Everitt J, Leadley K, Benn A, Grazebrook K, Haley C, Akhtar S, Davies L, Palmer S, Faragher B, Dunn G. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: acute-phase outcomes. *Br J Psychiatry.* 2002; 43: S91-7.
14. Malm U. The influence of group therapy on schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1982 March; 297: S1-65.
15. Malmberg L, Fenton M, Rathbone J. Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD001360. DOI: 10.1002/14651858. CD001360.
16. May P. A step forward in research on psychotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1984; 10(4): 604-607.
17. (NICE) National Collaborating Center for Mental Health: Psychodynamic and Psychoanalytic therapies. En: *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and Management of schizophrenia in primary care and secondary care (update).* London: Royal College of Psychiatrists y British Psychological Society; 2009. p.242-399.
18. O'Brien CP, Hamm KB, Ray BA, Pierce JF. Group versus individual psychotherapy with schizophrenics. *Archives Gen Psychiatry.* 1972; 27: 474-478.
19. O'Donnell M, Parker G, Proberts M, Matthews R, Fisher D, Johnson B, Hadzi Pavlovic D. A study of client focused case management and consumer advocacy: The community and consumer service project. *Aust NZ J Psychiatry.* 1999; 33(5): 684-93.
20. Pinto A, La-Pia S, Mennella R, Giorgio D, DeSimone L. Cognitive behavioral therapy and clozapine for clients with treatment refractory schizophrenia. *Psychiatric Serv.* 1999; 50(7): 901-4.
21. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddler R, O'Carroll M, Barnes TR. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57(2): 165-72.
22. Spaulding WD, Reed D, Sullivan M, Richardson C, Weiler M. Effects of cognitive treatment in psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull.* 1999; 25(4): 657-76.

23. Gunderson JG, Frank AF, Katz HM, Vannicelli ML, Frosch JP, Knapp PH. Effects of psychotherapy in schizophrenia: II. Comparative outcome of two forms of treatment. *Schizophr Bull.* 1984; 10(4): 564-98.
24. Tarrier N, Yusupoff L, Kinney C, McCarthy E, Gledhill A, Haddock G, Morris J. Randomised controlled trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia. *Br Med J.* 1998; 317: 303-7.
25. Telles C, Karno M, Mintz J, Paz G, Arias M, Tucker D, Lopez S. Immigrant families coping with schizophrenia. *Behavioral family intervention v. case management with a low-income Spanish-speaking population.* *Br J Psychiatry.* 1995; 167(4): 473-9.
26. Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. *Br J Psychiatry.* 2000; 177: 101-6.
27. Wirshing WC, Eckman T, Liberman RP, Marder SR. Management of risk of relapse through skills training of chronic schizophrenics. In: Tamminga Ca SSC editor(s). *Schizophrenia Research: Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology.* Raven Press; 1991. p.255-67.

5.10. TERAPIAS POR EL ARTE (ARTETERAPIA)

5.10.1. Introducción y definición

La terapia a través del arte, en otros textos referida también como arteterapia (Terapia artística, Terapia creativa o Terapia configurativa), consiste en el uso de las artes visuales con fines terapéuticos. Se fundamenta en la idea de que las representaciones visuales, objetivadas a través del material plástico, contribuyen a la construcción de un significado de los conflictos psíquicos, favoreciendo su resolución. La representación plástica sería, desde este punto de vista, un proceso de construcción del pensamiento. La terapia artística tiene un amplio rango de aplicación en áreas como la rehabilitación, la educación, y la salud mental.

En relación con el término "arteterapia" existen divergencias semánticas que pueden confundir al lector. Algunos autores (como en la guía NICE de 2009) incluyen en el término arteterapia todas las modalidades artísticas que son empleadas con finalidad terapéutica. Otros (como Ruddy en su revisión Cochrane, 2005) parece centrarse más en las modalidades plásticas a la hora de hablar de arteterapia. En cualquier caso, el arte es ampliamente utilizado en salud mental ya sea como terapia ocupacional, con fines diagnósticos o recreativos. Este capítulo se ocupa del arte con finalidad exclusivamente terapéutica.

Si nos remontamos al origen histórico remoto, las propiedades terapéuticas del arte y los beneficios de su práctica en el equilibrio general del ser humano, ya eran conocidas en la antigüedad clásica. Aunque no fue hasta la Segunda Guerra Mundial cuando el arte empezó a ser aplicado sistemáticamente como una forma de tratamiento terapéutico. El origen de este cambio está relacionado con la figura de Adrian Hill, un artista veterano de la guerra convaleciente, quien aprendió a liberar su nostalgia y sus angustias mientras pintaba. Al terminar la guerra, Adrian Hill fue contratado por el hospital, convirtiéndose en el primer terapeuta artístico documentado. Posteriormente, este hecho impulsó a la profesionalización de los *arte-terapeutas* y su entrenamiento académico. A su vez, en el Reino Unido, se generaron cinco "subespecialidades": la *arteterapia* (plástica), la *músicoterapia*, la *dramaterapia*, la *psicoterapia corporal* y la *terapia por el movimiento de la danza*.

Cada una de las tres modalidades de terapia por el arte emplea formatos artísticos específicos y técnicas diversas, pero es común a todas ellas el énfasis en la creación de una relación terapéutica en la que las

emociones intensas puedan ser expresadas y procesadas. Esto es especialmente útil en el caso de personas con trastornos mentales graves donde la comunicación verbal está afectada por la enfermedad consiguiéndose a través de estas terapias una comunicación significativa con otras personas mediante mecanismos no verbales.

1. La arteterapia (plástica)

El origen de la terapia a través del arte se relaciona frecuentemente con los siguientes tres hechos: (1) el uso de figuras rituales, tinturas, e imágenes con fines curativos, (2) los planteamientos de Sigmund Freud y de Carl Gustav Jung sobre el lenguaje simbólico del inconsciente y (3) el interés, hacia fines del Siglo XIX, de psiquiatras europeos por las producciones plásticas de pacientes mentales.

Merece una mención especial la contribución de Hans Prinzhorn, psiquiatra vienés que consideraba la motivación creativa como una motivación básica de la especie humana, y que conceptualizaba que toda creación albergaba un potencial de autosanación. Creó la Colección Prinzhorn, que alberga las obras de pacientes mentales de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Heidelberg. Su obra fue de gran influencia en la formación de otros profesionales que posteriormente contribuyeron al surgimiento de la arte terapia.

De los trabajos posteriores cabe resaltar los trabajos de la norteamericana Edith Kramer, pionera en sistematizar el arte como terapia, y de Margaret Naumburg, quien en 1915 fundó la escuela progresista de Walden en Nueva York, donde puso en práctica la idea de que la expresión creativa espontánea conseguía en el niño el mismo aprendizaje que el método intelectual tradicional.

El reconocimiento del arte terapia como disciplina independiente llega hace dos décadas. Su práctica y difusión le ha llevado a una profesionalización progresiva, siendo en Estados Unidos donde más se ha desarrollado. En EEUU, y en algunos países europeos como Gran Bretaña o Francia, la terapia a través del arte se concibe como complemento al proceso diagnóstico en salud mental, y goza de reconocimiento profesional, con programas de formación especializada a nivel de estudios universitarios. Aunque en España es aún poco conocida, se han realizado algunos estudios seriados en Granada, y empieza a surgir la figura del arte terapeuta profesional aplicada al entorno hospitalario en salud mental.

Hay una diferencia en cada país en lo referente al modelo psicológico subyacente que trata de explicar las interacciones entre paciente y terapeuta. En los EEUU predominan los conductuales y en Europa (fundamentalmente Reino Unido y Francia) los de orientación psicodinámica.

Actualmente en arte terapia se reconocen 2 corrientes principales de trabajo: por un lado, los que utilizan la plástica como medio para elicitación un diálogo paciente-terapeuta, con el objetivo de elaborar posteriormente de manera verbal el contenido plástico creado. Por otro lado, están los arteterapeutas que se centran en el componente meramente artístico, sin requerir la posterior elaboración verbal. Los primeros generalmente son psicólogos o psiquiatras especializados en arteterapia, y los segundos, suelen ser profesionales vinculados al entorno terapéutico que actúan supervisados por psicólogos o psiquiatras. En este caso, el arteterapia se plantea como complemento a la labor psicoterapéutica.

Independientemente de la orientación escogida, la terapia artística se caracteriza por:

- Relevancia del proceso de creación sobre el producto artístico, entendiéndose que durante el proceso surgirán limitaciones a trabajar relacionadas con la simbolización de la experiencia.
- Importancia de la creatividad, bajo el supuesto de que su desarrollo favorece la aparición de soluciones creativas en otras áreas de la vida.
- Énfasis en la espontaneidad de la creación, sin importar el grado de pericia plástica, con un objetivo más bien expresivo.

Se tratan patologías relacionadas con trastornos de alimentación, adicciones, inadaptación social, deficiencias psíquicas y, recientemente, deficiencias físicas y motoras. Las terapias creativas como la arte terapia pueden ser de utilidad como parte del tratamiento de trastornos mentales severos como la esquizofrenia ya que permite al paciente explorar su mundo interior de una manera no amenazadora a través de una relación terapéutica y del uso de materiales artísticos. Se desarrolló principalmente en unidades psiquiátricas de adultos y se diseñó para ser usadas en personas en las que la psicoterapia verbal era imposible. El objetivo general con este colectivo es permitir que el paciente logre un cambio y crezca a nivel personal mediante el uso de materiales artísticos en un ambiente seguro y facilitador. Se ha descrito su uso en sesiones tanto individuales como grupales, y en ámbitos tanto ambulatorios como hospitalarios.

2. La musicoterapia

La musicoterapia es un proceso sistemático de intervención en el cual el terapeuta ayuda al paciente a promover su salud a través de experiencias musicales y de relación que se desarrollan como fuerzas dinámicas de cambio. Se plantea como un método psicoterapéutico en la medida en que se trabajan procesos intra e inter psíquicos usando la interacción musical como medio principal de comunicación y expresión. El objetivo de la terapia es ayudar a personas con enfermedades mentales graves a desarrollar relaciones, y a afrontar problemas que quizá no fuesen capaces de solventar únicamente mediante el uso de las palabras.

La terapia musical empezó a ser reconocida originalmente como una profesión clínica en el norte y sur de América a partir de 1940. Austria e Inglaterra les siguieron a finales de los años 50 (1958), y poco después, su uso se extendió a muchos otros países de Europa y del resto del mundo.

Los modelos de musicoterapia que se practican en la actualidad se fundamentan principalmente en teorías psicoanalíticas, humanísticas, cognitivo-conductuales o teorías del desarrollo. Los modelos conductuales se emplean frecuentemente en E.E.U.U., pero raras veces en Europa, donde predominan los modelos psicodinámicos y humanistas en musicoterapia. Sin embargo, los modelos teóricos que compiten en la musicoterapia y sus aplicaciones no forman necesariamente categorías diferentes, sino más bien posiciones prototípicas dentro de un campo muy amplio y variado.

Los enfoques de trabajo dentro de la terapia musical pueden diferenciarse en función de tres características definidas:

1. Componente Activo versus Receptivo,
 2. Nivel de estructuración de la terapia,
 3. Foco de la atención terapéutica.
1. La primera y más básica distinción se da entre la terapia musical activa y la terapia musical receptiva. El modo activo incluye diversas formas de interrelación musical como por ejemplo, improvisación libre y reproducción de canciones. Las técnicas receptivas incluyen escuchar música tocada por el terapeuta y escuchar música grabada previa selección por el terapeuta o por el paciente. Aunque algunos modelos de terapia musical confían exclusivamente en un modelo de interacción musical, muchos modelos optan por la combinación de ambos componentes.
 2. El grado de estructuración en musicoterapia es muy variable y puede afectar tanto a las formas, como al proceso y las sesiones de terapia, que permiten diferentes niveles de estructuración y de improvisación. El nivel de estructuración depende de las características de cada paciente y del modelo de terapia, siendo los modelos cognitivo-conductuales los que sugieren un grado superior de estructuración.
 3. El foco de atención terapéutica puede ser los procesos que surgen en la misma interacción musical, o las respuestas verbales que dan los pacientes como respuesta a los procesos musicales.

Los informes clínicos sugieren que la terapia musical para pacientes con trastornos psiquiátricos se basa a menudo en una mezcla de técnicas activas y receptivas. La improvisación musical y la verbalización de la interacción musical, sin embargo, son a menudo centrales. Los terapeutas musicales que trabajan en la práctica clínica con esta población tienen normalmente un extenso entrenamiento previo y muestran una fuerte orientación psicoterapéutica en sus trabajos. La terapia musical con pacientes psiquiátricos se da normalmente en un formato individual (o en un grupo pequeños de máximo 3 personas) y es extensa en el tiempo.

3. La danzaterapia

La danzaterapia es a veces también referida como *terapia por el movimiento de la danza* (Payne, 2006). De acuerdo la Asociación Americana de Terapia por la Danza (ADTA) la danza terapia o terapia a través del movimiento en danza (expresión a través del movimiento / dance movement) se define como el uso psicoterapéutico del movimiento como un proceso que facilita la integración emocional, social, cognitiva, y física del individuo. Por ello, puede ser de interés en el tratamiento de personas con dificultades psicológicas, sociales, cognitivas, y físicas. Se puede practicar en unidades de rehabilitación en salud mental, unidades de media y larga estancia, centros de día, o incorporarse como parte de los programas de prevención y promoción de la salud. De acuerdo con esta asociación (EDTA) la danzaterapia puede ser administrada a personas de cualquier edad, raza o procedencia cultural ya sea en formato individual o grupal.

De acuerdo con Exiner y Kelynack (1994) no hay un tipo específico de danza sino que la danza solo puede llegar a ser terapéutica en manos de un especialista o terapeuta. La danzaterapia, según estos autores, siempre debe trabajar con el pensamiento, los afectos y la voluntad. Este autor propone un modelo de sesión de danzaterapia compuesto de cinco fases: *entrada* (los pacientes "calientan" y preparan su cuerpo para la acción), *exploración* (los movimientos surgidos en la fase anterior son desarrollados en ésta), *acción nuclear* (se seleccionan aquellos movimientos que son más significativos emocionalmente y beneficiosos físicamente y se convierten en *temas*; entonces son refinados y se presta especial atención a los contenidos psico-físicos), *revisión* y, finalmente, *conclusión*. El tratamiento, de acuerdo con este modelo, debe ser individualizado lo que incluye la duración de cada sesión que puede variar entre 20 y 90 minutos dependiendo de los niveles de frustración de cada paciente y de su tolerancia.

No hay un acuerdo en relación a cuál podría ser el mecanismo terapéutico de la danzaterapia. Payne, (2006) sostiene el principio de que tanto el movimiento como la emoción están en interacción recíproca. Desde un punto de vista técnico, el fundamento de la danzaterapia consiste en que "el fenómeno físico provoca la ocurrencia de la emoción (Espenak y Adler, 1981). Xia y Grant, (2009) proponen cinco factores terapéuticos: a) la liberación y estimulación de emociones por los movimientos corporales, b) la capacidad de la danzaterapia de habilitar a la persona para liberar la comunicación y hacerlo de manera no verbal, c) el *setting* terapéutico acrítico que facilita una reducción de la ansiedad d) los movimientos libres que, en conjunción con el ritmo, genera estados de gozo y felicidad tanto físicos como emocionales y e) basándose en Espenak y Adler, (1981) la reacción humana natural al ritmo promueve tanto el movimiento individual y los comportamientos de participación activa en el ámbito grupal. El papel del *danzaterapeuta* consistiría en interpretar la expresión motora de cada paciente con el objeto de vincular sus movimientos personales con sus emociones personales. De esta manera conseguiría llegar a la emoción a través de las oportunidades para experimentar en movimiento.

5.10.2. La eficacia de las terapias por el arte en la esquizofrenia

Como se puede apreciar en la tabla 17-1, el número de ensayos clínicos con una adecuada randomización y metodológicamente rigurosos no es grande. Se han realizado varios intentos de metanalizar los datos de manera que se puedan extraer conclusiones. Algunos metanálisis como el realizado por la guía NICE, (2009) han analizado todos los ensayos clínicos en este respecto con independencia de la modalidad de

arte empleada. Otros metanálisis, como los de la colección Cochrane, han analizado los estudios en función de la modalidad de arte ensayada.

A. Eficacia de la arteterapia plásticas

Hay un metanálisis específico (Ruddy y Milnes, 2005) que trata de metanalizar los ensayos clínicos publicados en relación con la eficacia de la arteterapia (aplicada a las artes plásticas) en la esquizofrenia. Después de rebuscar en la literatura ensayos clínicos con una adecuada metodología para poder ser revisados, solo se encontraron dos (Green y cols, 1987 y Richardson y cols, 2002).

El hecho de que solo se puedan analizar dos estudios, añadido al reducido tamaño muestral (no mayor de 100) limita las conclusiones ya que este tamaño pequeño resta poder al estudio para detectar diferencias significativas que no sean de gran tamaño. Además, las importantes pérdidas durante los seguimientos (mayores al 50% de la muestra inicial) limita mucho las conclusiones de los efectos de esta terapia en el medio y largo plazo.

En cualquier caso, y si tenemos en cuenta los datos procedentes de este metanálisis, la arteterapia, cuando emplea técnicas plásticas no demuestran mayor eficacia que los tratamientos estándar de la esquizofrenia a la hora de mejorar el funcionamiento social o la calidad de vida. Solamente uno de los estudios (Richardson y cols, 2002) demuestran cierta superioridad de esta modalidad de tratamiento en el corto plazo (WMD= -2,3; IC al 95% de -4,10 á -0,5). No obstante, el reducido tamaño muestra (n=73) limita estas conclusiones.

B. Eficacia de la musicoterapia

La eficacia de la musicoterapia ha sido evaluada en un metanálisis publicado por Gold y cols, (2007) en una de las revisiones Cochrane. Para ello metanalizan cuatro ensayos clínicos donde se emplea la musicoterapia como herramienta terapéutica. Todos los ensayos hacen uso de una combinación de técnicas músico-terapéuticas clásicas: creación activa de música (casi siempre improvisación pero también con canciones), escucha de música y discusiones verbales propiciadas a partir de los procesos musicales.

En la tabla 17-2 se resumen los hallazgos positivos encontrados en este metanálisis. A partir de los datos de uno solo de los ensayos se concluye que el efecto de esta terapia sobre el estado global es muy intenso: presenta un NNT de 2 (IC al 95% de 1 a 2). En este estudio el número de sesiones fue muy grande lo que hace preguntar a los autores por el tamaño de este efecto positivo si las sesiones hubieran sido menor en número.

Cuando se evaluaron los síntomas específicos de la esquizofrenia mediante las escalas PANSS, SANS y BPRS se apreciaron resultados significativos en dos de las tres escalas (BPRS y SANS). Reanalizando los datos los autores destacan un efecto que es dosis dependiente: cuando la terapia es administrada con un número de sesiones mayor de 20, los efectos son significativos con independencia del instrumento de evaluación empleado. Cuando el número es menor, este efecto es menos claro, especialmente en las medidas de evaluación globales (PANSS y BPRS). Los síntomas negativos, un hecho a destacar, siguieron siendo sensibles al tratamiento con musicoterapia incluso con los tratamientos de "dosis bajas" (menores de 20).

Los autores del metanálisis destacan este efecto específico sobre los síntomas negativos. Los tratamientos de "dosis altas" (más de 20 sesiones) muestran unas diferencias de medias estandarizadas ("d" de Cohen) en relación con los tratamientos estándar de 1,25 en el BPRS y de 0,97 en la escala SANS. Esto corresponde en las puntuaciones directas de las escalas a 10 puntos en la escala BPRS y 19 puntos en la SANS. Esto es un hecho sobresaliente, ya que ningún otro tratamiento (psicoterapéutico o farmacológico) ha demostrado unos tamaños del efecto tan altos.

C. Eficacia de la danzaterapia en la esquizofrenia

El único metanálisis intentado para evaluar la eficacia de la danzaterapia en la esquizofrenia ha sido el realizado por Xia y Grant, (2009) en una de las revisiones Cochrane. Tras buscar en la bibliografía, los au-

tores solo han encontrado un solo ensayo clínico con adecuada randomización y con datos analizables. Este único estudio Rohricht y cols, (2006) empleó una muestra muy reducida (n=45) comparando la danzaterapia frente a los cuidados estándar de la esquizofrenia. Esto impide detectar diferencias pequeñas y compromete las conclusiones que de él se pueden obtener.

En este ensayo la danzaterapia no mejoró a los cuidados psiquiátricos estándar en relación con las variables relacionadas con el estado mental global, los síntomas positivos, la satisfacción del usuario con los cuidados, el abandono temprano del estudio, la calidad de vida o los efectos adversos.

Sin embargo, y replicando los resultados obtenidos mediante la musicoterapia, la danzaterapia presenta una clara ventaja sobre los síntomas negativos. Al final del tratamiento, hubo muchos más pacientes sometidos a danzaterapia que mostraron una reducción mayor del 20% en la puntuación de la subescala negativa de la PANSS frente a los que solo recibieron cuidados estándar (1RCT, n=45, RR=0,62; CI= 0,39 a 0,97). En el mismo sentido, la puntuación final media de los síntomas negativos era menor que los que recibieron exclusivamente cuidados estándar (1RCT, n=43, WMD= -4,40, CI= -8,15 a 0,65).

D. Revisión de la guía NICE (2009)

Los revisores de la guía NICE en su última edición realizan un metanálisis conjunto de las arteterapias sin diferencias en relación con la modalidad de arte empleado. Los autores seleccionaron seis ensayos clínicos (referidos en la tabla 17-1) que cumplieron los criterios de ensayo clínico adecuadamente randomizado y metodológicamente aceptable. Los revisores escogieron los estudios que enfatizaban la expresión, la conexión social y la autoconciencia a través de experiencias de apoyo e interactivas y que restaran importancia al uso de aproximaciones psicoanalíticas cuyo objetivo fuera desvelar contenidos inconscientes.

Coincidiendo con el resto de metanálisis, los revisores de la guía NICE concluyen que las *arteterapias* son eficaces a la hora de reducir la sintomatología negativa cuando son comparadas con cualquier otro control. Las evidencias apuntan a que esta eficacia sobre la clínica negativa de la esquizofrenia presenta unos tamaños de efecto de medio a grandes al final del tratamiento (5 RCT, n=294, SMD= -0,59, IC al 95%= -0,83 a -0,36) y su eficacia se mantiene en los seguimientos de hasta seis meses (2 RCT, n=67, SMD= -0,77, IC al 95%= -1,27 a -0,26). Además, las evidencias son consistentes a la hora de demostrar un tamaño del efecto de magnitud media sobre los síntomas negativos con independencia de la modalidad de arte empleada (música, movimiento o arte) así como en la localización de la intervención (pacientes hospitalizados y de la comunidad).

Este metanálisis coincide también con los anteriores en señalar una ausencia de eficacia en la sintomatología global de la esquizofrenia, en los síntomas negativos o en la calidad de vida).

5.10.3. La eficacia de las terapias por el arte en la esquizofrenia refractaria

No hay ningún estudio publicado que haya evaluado la eficacia de las arteterapias en la esquizofrenia refractaria a tratamiento.

5.10.4. Conclusiones

- a) Los distintos metanálisis coinciden en señalar la eficacia de las arteterapias en la sintomatología negativa de la esquizofrenia cuando es comparada frente a los cuidados estándar. Esta eficacia, además de ser estadísticamente significativa, presenta unos tamaños de efecto de magnitud muy superior a cualquier otro tratamiento que haya demostrado eficacia en la clínica negativa de esta enfermedad.
- b) La coincidencia se repite a la hora de apuntar una falta de superioridad de las arteterapias en relación con los cuidados estándar de la esquizofrenia en el estado global de la enfermedad, en los síntomas positivos u otras variables resultado como la calidad de vida.

- c) Aunque un metanálisis subraya la igualdad de eficacia de todas las modalidades artísticas empleadas, parece que la musicoterapia destaca sobre la arteterapia clásica o plástica. La danzaterapia muestra resultados igualmente prometedores, pero solo se pueden concluir a partir de un ensayo clínico con muestra reducida.
- d) Las arteterapias, en los países con tradición en su ejecución y donde están más extendidas, requieren de profesionales entrenados académicamente en una formación que incluye tanto el arte utilizado terapéuticamente como la necesaria para comprender la enfermedad mental.
- e) Las arteterapias son eficaces tanto para pacientes institucionalizados como para aquéllos que viven en la comunidad.
- f) No hay estudios que avalen la eficacia de esta modalidad de tratamiento en la esquizofrenia refractaria por lo que todas las conclusiones para esta variedad de enfermedad deben ser inferidas de los estudios de eficacia en la esquizofrenia en general.

5.10.5. Recomendaciones

- a) Las arteterapias pueden estar indicadas para pacientes con esquizofrenia refractaria donde la clínica negativa sea predominante e invalidante y con la finalidad en exclusiva de aliviar este tipo de sintomatología.
- b) Debe considerarse esta modalidad de tratamiento tanto para pacientes institucionalizados como para los que viven en la comunidad.
- c) Si hay que escoger una de las modalidades de arteterapia, es la musicoterapia la que presenta evidencias de eficacia más robustas.
- d) Las arteterapias deben ser administradas por personal específicamente entrenado para ellas y nunca deben ser entendidas como una actividad ocupacional o diagnóstica sino como una intervención terapéutica específica en la esquizofrenia.

5.10.6. Bibliografía

1. Crawford MJ, Patterson S. Arts therapies for people with schizophrenia: an emerging evidence base. *Evid Based Ment Health*. 2007; 10(3): 69-70.
2. Espenak L, Adler A, Lowen A. *Dance-therapy-theory and application*. Springfield, Il: Charles C. Thomas; 1981.
3. Exiner J, Kelynack D. *Dance therapy redefined – a body approach to therapeutic dance*. Springfield, Il: Charles C. Thomas; 1994.
4. Gold C, Heldal TO, Dahle T, Wigram T. Music therapy for schizophrenia-like illnesses. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, Issue 2. Art No: CD004025. DOI: 10.1002/14651858.CD004025.pub2.
5. Green BL, Wehling C, Talsky GJ. Group art therapy as an adjunct to treatment for chronic outpatients. *Hosp Community Psychiatry*. 1987; 38(9): 988-91.
6. Maratos A. A pilot randomised controlled trial to examine the effects of individual music therapy among inpatients with schizophrenia and schizophrenia-like illnesses. Unpublished study protocol 2004.
7. Maratos A, Crawford M. *Composing ourselves: What role might music therapy have in promoting recovery from acute schizophrenia?* London: West Mental Health R&D Consortium's 9th Annual Conference; 2004.
8. (NICE) National Collaborating Center for Mental Health: *Arts Therapies*. En: *Schizophrenia. Core interventions in the treatment and Management of schizophrenia in primary care and secondary care (update)*. London: Royal College of Psychiatrists y British Psychological Society; 2009. p.201-205.

9. Payne H. Dance movement therapy-theory, research and practice. 2nd Edition. Sussex: Routledge; 2006.
10. Richardson P. A randomised trial of group based art therapy as an adjunctive treatment in severe mental illness. Unpublished data received from author; 2002 Nov.
11. Rohricht F, Priebe S. Effect of body-oriented psychological therapy on negative symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2006; 36(5): 669-678.
12. Ruddy R, Milnes D. Art therapy for schizophrenia or schizophrenia-like illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No: CD0038728. DOI: 10.1002/14651858.CD003728.pub2.
13. Talwar N, Crawford MJ, Maratos A, Nur U, McDermott O, Procter S. Music Therapy for inpatients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2006; 189: 405-409.
14. Tang W, Yao X, Zheng Z. Rehabilitative effect of music therapy for residual schizophrenia: A one-month randomised controlled trial in Shanghai. *Br J Psychiatry.* 1994; 165(suppl. 24): 38-44.
15. Ulrich G. De toegevoegde waarde van groepsmuziektherapie bij schizofrene patienten: Een gerandomiseerd onderzoek [The added value of group music therapy with schizophrenic patients: A randomised study]. Heerlen, NL: Open Universiteit; 2005.
16. Ulrich G, Houtmans T, Gold C. The additional therapeutic effect of group music therapy for schizophrenic patients: a randomized study. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116: 362-370.
17. Xia J, Grant TJ. Dance Therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art No: CD006868. DOI: 10.1002/14651858.CD006868pub2.
18. Yang W-Y, Li Z, Weng Y-Z, Zhang H-Y, Ma B. Psychosocial rehabilitation effects of music therapy in chronic schizophrenia. *Hong Kong. J Psychiatry.* 1998; 8(1): 38-40.

6. RESUMEN DE RECOMENDACIONES GENERALES
PARA LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
EN LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA O
ESQUIZOFRENIA RESISTENTE A TRATAMIENTO

No existiendo un consenso actual sobre la definición de esquizofrenia refractaria a tratamiento, el grupo redactor de la presente guía propone sea considerada como esquizofrenia resistente a tratamiento a toda persona que no alcance el umbral mínimo para ser considerado en remisión, según los criterios de remisión de Andreasen.

6.1. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICAS-BIOLÓGICAS

- En pacientes cuya patología no había respondido adecuadamente al tratamiento clozapina tiene la mayor consistencia de eficacia.
- En pacientes cuya patología no había respondido adecuadamente al tratamiento los antipsicóticos de primera generación o antipsicóticos clásicos (APG) han mostrado menor eficacia que clozapina. No se puede recomendar su uso como fármacos de primera línea en este grupo de pacientes.
- En pacientes con esquizofrenia refractaria a tratamiento el uso de antipsicóticos de segunda generación o atípicos (ASG) serán precisas futuras evidencias para establecer una equivalencia entre este grupo de compuestos y clozapina.
- El uso de dosis altas de antipsicóticos no aporta evidencia de eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria y en cambio conlleva un aumento de los efectos secundarios, tanto en lo referente a su frecuencia de presentación como a su gravedad.
- En relación a los efectos secundarios de los antipsicóticos y dado que el paciente con esquizofrenia refractaria va a estar sometido a su administración durante largas etapas de su vida, será preciso que el tratamiento se realice conforme a unos patrones individualizados de control, profilaxis y fomento de la salud, más allá de los requeridos de manera rutinaria.
- En el caso de la politerapia antipsicótica, su eficacia no se ve avalada por los estudios, si bien empiezan a aparecer resultados prometedores para algunas combinaciones.
- Las estrategias de potenciación con antipsicóticos no están sustentadas por la evidencia. Existen, sin embargo, datos incipientes para alguna molécula dentro del grupo de anticonvulsivantes. Los datos actuales no permiten confirmar ni refutar evidencia para antidepresivos. No existe evidencia alguna para el resto de grupos farmacológicos relatados en la guía.
- La Terapia Electroconvulsiva (TEC) apunta a evidencias moderadas en esquizofrenia refractaria cuando se da combinada con antipsicóticos en funcionamiento global, reducción de recaídas y estado mental. La evidencia es débil respecto a tipología de pacientes candidatos a dicho tratamiento o a tipo de síntomas susceptibles de mejora.
- Otras estrategias terapéuticas como la psicocirugía o la estimulación transcraneal magnética (EMT) no se pueden recomendar como técnicas de tratamiento de la esquizofrenia refractaria a tratamiento.

6.2. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PSICOSOCIALES

- En lo que respecta a la rehabilitación vocacional y a falta de evidencias en el subgrupo de pacientes con esquizofrenia refractaria, se realizan las mismas recomendaciones que los autores han podido extraer de los estudios en esquizofrenia estándar. En ese sentido y atendiendo a la evidencia, la modalidad de rehabilitación vocacional recomendable es la del empleo con apoyo reforzadas con técnicas de rehabilitación cognitiva.
- Se recomienda en principio las Intervenciones Familiares ya que no existen estudios específicos en esquizofrenia refractaria a tratamiento y sí, en cambio, en esquizofrenia estándar. La evidencia es superior para el tipo de Intervención Familiar específicamente educativa y con una duración que se determina en la guía.

- Bajo el epígrafe de la Terapia de conducta y específicamente con el empleo de las técnicas de economía de fichas, el grupo redactor de esta guía no ha encontrado evidencias sobre su eficacia en el corto como en el medio plazo en cualquier variedad de esquizofrenia.
- La Terapia Cognitiva o Terapia de Reestructuración Cognitiva de la Esquizofrenia no puede ser recomendada como práctica corriente en la esquizofrenia refractaria a tratamiento. Se sigue a la espera de futuras evidencias. Hasta ahora los estudios muestran resultados contradictorios y gran heterogeneidad que impiden extraer dichas evidencias.
- La Psicoeducación no recibe en esta guía una recomendación específica como técnica en la esquizofrenia refractaria. Se considera técnica de alta calidad para satisfacer el derecho de información del paciente y sus cuidadores. Se preconiza su inclusión dentro de las Intervenciones Familiares.
- La Terapia Asertivo Comunitaria es un tratamiento con eficacia demostrada y recomendable en el manejo de pacientes mentales graves en la comunidad. No existen datos específicos para los pacientes con esquizofrenia refractaria si bien este grupo lo considera recomendable en el mismo tratamiento comunitario referido.
- No hay evidencias que permitan recomendar la psicoterapia de grupo en la esquizofrenia refractaria ni bajo un punto de vista clínico, ni teniendo como objetivo la mejora de su estatus funcional o la de su adherencia a su tratamiento.
- La rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia adolece aún de una ausencia de evidencias concluyentes por situarse la misma en una fase de experimentación. A ello contribuye la falta de programas estructurados validados en español y cuya eficacia hayan sido comprobadas. A pesar de todo ello, las evidencias apuntan a una mayor eficacia cuando se integra dentro de programas rehabilitadores más amplios.
- La aplicación de las psicoterapias psicoanalíticas y psicodinámicas en la esquizofrenia no está recomendada a la luz de las evidencias actuales en base a la eficacia demostrada. Sin embargo, tampoco hay evidencias suficientes que permitan rechazarlo en la esquizofrenia refractaria. Si se considerase su administración, ésta deberá ser realizada por personal que acredite formación y siempre de manera adjunta a los tratamientos que sí son de probada eficacia en la esquizofrenia.
- La terapia por el arte o arteterapia está indicada para pacientes con clínica predominante negativa. De entre ellas la que ha mostrado mayor robustez es la musicoterapia. No son actividades ocupacionales sino intervenciones terapéuticas específicas en la esquizofrenia que requieren alto nivel de entrenamiento para el personal que lo realice.

7. ANEXO

7.1. TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 2-1. Meta-análisis de eficacia tratamiento agudo y de mantenimiento de los antipsicóticos de primera generación

Autores	Estudio	Características	Tamaño muestra (N)	Resultados
Davis 1993	35 estudios	Meta-análisis con estudios frente a placebo en pacientes en tto en mantenimiento con apg	3.500	55 recaen en grupo placebo vs 21 en grupo con apg mantenido
Gibert 1995	66 estudios	Meta-análisis estudios retrospectivos comparando pacientes en mantenimiento con apg vs pacientes con interrupción tto.	4.000	53 recaen tras interrupción tto vs 16 en grupo con apg mantenido
Alkhateeb 2007 (revisión Cochrane)	10 estudios	Meta-análisis estudios retrospectivos comparando pacientes en mantenimiento con apg vs pacientes con interrupción tto.	1.042	RR 6,76 corto plazo (CI 3,37-13,54). RR 4,04 medio plazo (CI 2,81-5,8). RR 1,70 largo plazo (CI 1,44-2,01)

Tabla 2-2. Estudios Comparativos APG versus ASG en tratamiento en fase aguda

Olanzapina vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Estado global	3	2.078	RR (95%CI)	0,75 (0,70, 0,81)
PANSS total (fin-inicio)	1	54	Diferencia medias	-7,02 (-9,04,-5,00)
Abandonos	12	3572	RR (95%CI)	0,81 (0,67, 0,99)
Efectos metabólicos Corto plazo	1	84	RR	3,79 (0,67, 21,31)
Efectos metabólicos Largo plazo	1	157	RR	2,96 (1,27, 6,95)
Función hepática	1	28	RR	4,38 (0,23, 83,62)
Efectos neurológicos	1	789	Diferencia Medias	-0,84 (-1,23,-0,45)

Risperidona vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
No mejoría CGI	5	897	RR	0,89 (0,76, 1,04)
PANSS total (fin-inicio)	6	1.888	Diferencia medias	-2,10 (-4,33, 0,13)
Abandonos	15	2.446	RR	0,82 (0,72, 0,94)
Ganancia de peso	2	1.469	RR	1,36 (1,08, 1,70)
Efectos neurológicos (parkinsonismo)	3	468	Diferencia Medias	-0,78(-1,18,-0,39)
Efectos neurológicos (discinesia)	3	1.754	Diferencia medias	-0,20 (-0,35, -0,06)
Uso medicación anticolinérgica	8	2.141	RR	0,64 (0,56, 0,74)

Amisulpride vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
No mejoría CGI	4	777	RR	0,77 (0,66, 0,89)
BPRS total (fin-inicio)	4	638	Diferencia medias	-3,42 (-6,25, -0,60)
Abandonos	5	821	RR	0,63 (0,49, 0,81)
Ganancia peso	2	326	RR	1,49 (1,00, 2,22)
Prolactina (f)	1	23	Diferencia medias	75,30(19,12, 131,48)

Aripiprazol vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
No mejoría CGI	1	308	RR	1,21 (0,82, 1,77)
No remisión RSGW criterios	1	1.283	RR	0,87 (0,82, 1,77)
Abandonos	2	1.489	RR	0,83 (0,76, 0,90)
Ganancia de peso (>7%)	1	306	RR	0,56 (0,25, 1,27)
Incremento QTc	1	306	RR	0,07 (0,00, 1,40)
Efectos Neurológicos Corto plazo	1	306	RR	0,52 (0,35, 0,77)
Efectos Neurológicos Largo plazo	1	1.283	RR	0,47 (0,41, 0,53)

Quetiapina vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
No mejoría CGI	2	649	RR	0,96 (0,83, 1,12)
Abandonos	6	1.098	RR	0,82 (0,70, 0,96)
Ganancia peso (>7%)	1	209	RR	3,31 (0,80, 13,69)
Incremento prolactina	1	35	Diferencia medias	-15,67(-21,00,10,34)
Efectos neurológicos	1	35	Diferencia medias	-4,55 (-6,58, -2,52)

Sertindole vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Abandonos 8 mg	1	245	RR	1,13 (0,84, 1,52)
Abandonos 16 mg	1	252	RR	0,96 (0,71, 1,32)
Abandonos 20 mg	1	253	RR	0,94 (0,68, 1,28)
Abandonos 24 mg	1	242	RR	0,98 (0,71, 1,35)
Efectos Neurológicos hipocinesia 24 mg	1	242	RR	2,14 (0,55, 8,35)

Tabla 2-3. Resultados en prevención recaída en estudios comparativos ASG versus APG (Haloperidol)

Amisulpiride vs Haloperidol

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Tasas de recaída	1	60	RR	0,59 (0,23, 1,56)
Recaída o abandono por otra causa	1	60	RR	0,67 (0,36, 1,23)
Abandono por efectos 2ª	1	60	RR	0,64 (0,17, 2,45)

Olanzapina vs Haloperidol

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Tasas de recaída	4	1.082	RR	0,80 (0,60, 1,06)
Recaída o abandono por otra causa	4	1.082	RR	0,86 (0,76, 0,98)
Abandono por efectos 2ª	2	1.082	RR	0,72 (0,48, 1,10)

Risperidona vs Haloperidol

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Tasas de recaída	2	428	RR	0,67 (0,48, 0,92)
Recaída o abandono por otra causa	2	428	RR	0,76 (0,68, 0,84)
Abandono por efectos 2ª	2	428	RR	0,91 (0,55, 1,49)

Tabla 2-4. Resultados de los estudios de comparación entre APG y ASG en la esquizofrenia refractaria**Aripiprazol vs APG**

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Mortalidad	1	300	RR	No estimable
PANSS total	1	294	Dif medias	0,70 (-4,17, 5,57)
No respuesta	1	300	RR	0,98 (0,86, 1,12)
Abandonos sin especificar	1	300	RR	1,35 (0,90, 2,01)
Abandonos por ineficacia	1	300	RR	1,19 (0,48, 2,92)
Abandonos por efecto 2ª	1	300	RR	1,90 (0,95, 3,77)
Prolactina ↑	1	272	RR	0,08 (0,03, 0,17)
Efectos 2ª neurológicos	1	297	RR	0,64 (0,41, 0,98)

Quetiapina vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Abandonos inespecíficos	3	510	RR	0,87 (0,67, 1,14)
Abandonos por ineficacia	2	222	RR	0,42 (0,24, 0,74)
Abandonos por efecto 2ª	1	26	RR	5,0 (0,26, 5,02)
Efectos 2ª neurológicos Uso Anticolin	1	288	RR	0,18 (0,05, 0,60)

Olanzapina vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
PANSS total	1	516	Diferencia medias	-6,0(-9,96, -2,04)
BPRS total	1	516	Diferencia medias	-3,80 (-6,16, -1,44)
No respuesta	2	610	RR	0,84 (0,74, 0,94)
Cognición	1	51	Diferencia medias	-0,39 (-0,62, -0,16)
Abandonos sin especificar	5	797	RR	0,71 (0,59, 0,85)
Metabólicos ↑ Peso	3	179	Diferencia medias	5,09 (3,65, 6,54)
Metabólicos ↑ Colesterol	1	51	Diferencia medias	24,50 (10,23, 38,77)
Efectos 2ª neurológicos parkinsonismo	1	360	RR	0,33 (0,23, 0,46)

Risperidona vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
PANSS total	2	98	Diferencia medias	-6,37 (-10,76, -1,99)
No respuesta	1	67	RR	0,84 (0,66, 1,06)
Cognición global	1	51	Diferencia medias	-0,46 (-0,71, -0,21)
Abandono por ineficacia	3	171	RR	0,41 (0,19, 0,85)
↑ Peso	1	75	Diferencia medias	2,10 (1,22, 2,98)
Efectos 2ª neurológicos Uso anticolin	1	77	RR	1,02 (0,49, 2,11)

Tabla 2-5. Estudios comparativos antipsicóticos primera generación (APG) vs Antipsicóticos segunda generación en personas con síntomas negativos persistentes

Amisulpiride vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
BPRS total final	1	57	Dif medias	-5,10 (-6,48, -3,72)
Abandono precoz	1	62	RR	0,82 (0,40, 1,69)
Abandono medio plazo	1	60	RR	0,21 (0,03, 1,72)
Abandono largo plazo	1	60	RR	0,76 (0,27, 2,14)
Efectos 2 ^a Neurológicos Uso anticolin	1	60	RR	0,43 (0,25, 0,73)

Quetiapina vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Abandono precoz inespecífico	1	197	RR	0,77 (0,54, 1,09)
Abandono precoz por ineficacia	1	197	RR	0,43 (0,22, 0,82)

Risperidona vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Recaída	1	1.444	RR	0,77 (0,36, 1,64)
PANSS negativa	1	144	Dif medias	0,09 (-2,12, 2,30)
PANSS depresiva	1	144	Dif Medias	0,05(-1,86, 1,96)
Abandono precoz inespecífico	1	153	RR	0,96 (0,68, 1,36)
Abandono precoz por ineficacia	1	153	RR	1,97 (0,71, 5,51)
Abandono precoz por efecto adverso	1	153	RR	0,55 (0,19, 1,56)

Tabla 3-1. Estudios con ASG. Estudios con Amisulpride

Resultados en eficacia en síntomas positivos. Amisulpride vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
No mejoría CGI	4	777	RR	0,77 (0,66, 0,89)
BPRS total (fin-inicio)	4	638	Diferencia medias	-3,42 (-6,25, -0,60)
Abandonos	5	821	RR	0,63 (0,49, 0,81)
Ganancia peso	2	326	RR	1,49 (1,00, 2,22)
Prolactina (f)	1	23	Diferencia medias	75,30 (19,12, 131,48)

Resultados en prevención recaída en estudios comparativos. Amisulpride vs Haloperidol

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Tasas de recaída	1	60	RR	0,59 (0,23, 1,56)
Recaída o abandono por otra causa	1	60	RR	0,67 (0,36, 1,23)
Abandono por efectos 2 ^a	1	60	RR	0,64 (0,17, 2,45)

Resultados en síntomas negativos. Amisulpride vs Haloperidol

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
BPRS total final	1	57	Dif medias	-5,10 (-6,48, -3,72)
Abandono precoz	1	62	RR	0,82 (0,40, 1,69)
Abandono medio plazo	1	60	RR	0,21 (0,03, 1,72)
Abandono largo plazo	1	60	RR	0,76 (0,27, 2,14)
Efectos 2 ^a Neurológicos Uso anticolin	1	60	RR	0,43 (0,25, 0,73)

Tabla 3-2. Estudios comparativos Risperidona vs Clozapina

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Cognición global	1	50	Diferencia medias	0,27 (0,03, 0,51)
Memoria declarativa verbal	1	50	Diferencia medias	0,72 (0,35, 1,09)
Cambio peso	1	77	Diferencia medias	1,90 (0,17, 3,63)
Acatisia	1	60	Riesgo Relativo	0,04 (0,00, 0,71)
Sialorrea	1	60	RR	37,00 (2,33, 587,26)
Taquicardia	1	60	RR	47,00 (2,99, 740,03)
Insomnio	1	60	RR	0,05 (0,00, 0,78)

Tabla 3-3. Estudios de comparación de Olanzapina vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
PANSS total	1	516	Diferencia medias	-6,0 (-9,96, -2,04)
BPRS total	1	516	Diferencia medias	-3,80 (-6,16, -1,44)
No respuesta	2	610	RR	0,84 (0,74, 0,94)
Cognición	1	51	Diferencia medias	-0,39 (-0,62, -0,16)
Abandonos sin especific	5	797	RR	0,71 (0,59, 0,85)
Metabólicos ↑ peso	3	179	Diferencia medias	5,09 (3,65, 6,54)
Metabólicos ↑ Colesterol	1	51	Diferencia medias	24,50 (10,23, 38,77)
Efectos 2ª neurológicos parkinsonismo	1	360	RR	0,33 (0,23, 0,46)

Tabla 3-4. Estudios de comparación Aripiprazol vs APG

Variables	k	Total N	Método estadístico	Efecto
Mortalidad	1	300	RR	No estimable
PANSS total	1	294	Dif medias	0,70 (-4,17, 5,57)
No respuesta	1	300	RR	0,98 (0,86, 1,12)
Abandonos sin especific	1	300	RR	1,35 (0,90, 2,01)
Abandonos por ineficacia	1	300	RR	1,19 (0,48, 2,92)
Abandonos por efecto 2ª	1	300	RR	1,90 (0,95, 3,77)
Prolactina	1	272	RR	0,08 (0,03, 0,17)
Efectos 2ª neurológicos	1	297	RR	0,64 (0,41, 0,98)

Tabla 4-1. Metanálisis que estudian la eficacia del tratamiento combinado de antipsicóticos en la esquizofrenia

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Paton C, Whittington C, Barnes TR, 2007	Metanálisis estudios potenciación clozapina	4 ensayos clínicos randomizados, doble ciego, controlados frente a placebo. Estudios occidentales	N=166	Heterogeneidad	Estudios de duración > 10 semanas favorecen potenciación CLZ. < 10 sem no
Taylor DM, Smith L, 2009	Metanálisis estudios potenciación clozapina	10 ensayos clínicos randomizados doble-cego controlados frente a placebo. Estudios occidentales	N=522	Heterogeneidad	Mejoría en escalas sintomáticas BPRS/PANSS. No en tasas abandono ni ICG. Influye duración similar Paton
Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, 2009	Metanálisis estudios combinación APG, ASG, APG-ASG	19 estudios todos randomizados pero inclusión doble ciego o no ciego. Incluye estudios occidentales y orientales (chinos)	N=1.216	Alta heterogeneidad	Efectos 2ª relacionados con prolactina. Su perioridad si: 1. >10sem 2. inicio combinación al comienzo tratamiento 3. clozapina 4. ASG+APG
Barbui C, Signoretti A, Mule S, 2009	Metanálisis estudios potenciación clozapina	20 estudios randomizados, 6 de ellos doble ciego. Origen occidental y oriental (chino). No inclusión estudios sin clozapina	N=1.291	Heterogeneidad	Estudios abiertos randomizados muestran superioridad a randomizados doble-cego

Tabla 5-1. Estudios con carbamazepina y valproato como potenciadores acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Hesslinger y cols, 1999	Carbamazepina y Valproato y niveles plasma haloperidol y psicopatología en esquizofrenia	Ensayo controlado aleatorizado simple ciego	27	4 semanas	CBZ desciende niveles y empeora psicopatología. Valproato no afecta a dichos elementos
Leucht y cols, 2002	Evidencia de Potenciación con Carbamazepina en esquizofrenia	Metaanálisis de 8 ensayos controlados y aleatorizados y 2 estudios abiertos	283		No existe evidencia de que CBZ sea una opción actual de potenciación
Wassef y cols, 2000	Valproato en esquizofrenia	Estudio aleatorizado, controlado frente a placebo en asociación con haloperidol	12	18 días	Valproato disminuye ICG y BPRS y SANS
Casey y cols, 2003	Valproato en esquizofrenia	Estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico	249	28 días	Valproato potencia efectos Risperidona u Olanzapina reduciendo tiempo de respuesta y sintomatología general
Leucht et cols, 2007	Carbamazepina y esquizofrenia	Revisión sistemática Cochrane	258 (10 estudios)		Carbamazepina no es un tratamiento de potenciación
Basan y Leucht, 2007	Valproato y esquizofrenia	Revisión sistemática Cochrane	379 (5 estudios)		No existen datos para apoyar o rechazar uso en esquizofrenia
Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S.	Valproato para esquizofrenia	Revisión sistemática Cochrane	519 (7 estudios)		Igual tasa de abandono frente a placebo. Descenso de la sintomatología agresiva frente a placebo

Tabla 5-2. Estudios con Lamotrigina como potenciador acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Zoccali R et cols, 2007	Potenciación de clozapina con lamotrigina frente a placebo	Estudio doble ciego randomizado frente a placebo	51	24 semanas	Lamotrigina añadida a clozapina superior a placebo
Premkumar Ts, 2006	Revisión Cochrane Lamotrigina for schizophrenia	Meta-análisis	537		Evidencia de lamotrigina como potenciación en esquizofrenia refractaria. Dif Medias -16,88 CI -8,57 a -25,18, p=0,0001
Tiihonen Jari et cols, 2009	Eficacia de lamotrigina en pacientes resistentes a Clozapina	Meta-análisis 5 ECR	161	10 a 24 semanas	Evidencia de lamotrigina como potenciación en esquizofrenia clozapina-resistente. RR 0,57, 95% CI 0,25-0,89, p<0,001; OR 0,19, 95% CI 0,09-0,43, p<0,001; NNT 4, 95% CI 3-6

Tabla 5-3. Estudios con Antidepresivos como potenciadores acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Levinson, 1999	Esquizofrenia esquizoafectiva y síntomas depresivos	Estudio de revisión			No evidencia de eficacia de los antidepresivos en esquizofrenia
Whitehead, 2002	Esquizofrenia y uso de antidepresivos	Revisión Cochrane			No evidencia de eficacia de los antidepresivos en esquizofrenia
Berman, 1995	Síntomas obsesivos en esquizofrenia y uso de Atc (clomipramina)	Ensayo doble ciego y aleatorizado	6	4 semanas	Descenso PANSS y Yale Brown Obsessive Scale con Clomipramina
Reznik, 2000	Síntomas obsesivos en esquizofrenia y uso de fluvoxamina	Estudio abierto de cohorte	16	8 semanas	Descenso PANSS y Yale Brown Obsesive Scale con fluvoxamina
Rummel, Kissling y Leucht, 2007	Antidepresivos y síntomas negativos	Revisión Cochrane	190 (5 estudios)		Antidepresivos pueden ser eficaces en tto síntomas negativos esquizofrenia
Whitehead, Moss, Cardno, Lewis	Antidepresivos para pacientes con esquizofrenia y depresión	Revisión Cochrane	209 (11 estudios)		No existe evidencia que apoye o rechace esta intervención
Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E.	ISRS como tto coadyuvante para síntomas negativos persistentes en esquizofrenia	Meta-análisis	393 (11 estudios)		No diferencia total estudios Sí diferencia significativa en pacientes crónicos

Tabla 5-4. Estudios con Benzodiazepinas como potenciadoras acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Altamura y cols, 1987	Clonazepam+ haloperidol versus placebo+ haloperidol en esquizofrenia	Ensayo doble ciego y aleatorizado		4 semanas	Eficacia en 1ª semana, no al final estudio
Csernansky y cols, 1988	Alprazolam frente a placebo como tto añadido a APS en esquizofrenia	Ensayo doble ciego y aleatorizado	55 pacientes	6 semanas	Eficacia en 1ª semana, no al final estudio
Ungvari, 1994	Lorazepam y oxazepam en tratamiento del síndrome catatónico	Ensayo clínico no aleatorizado	18 pacientes	5 meses	Eficacia de BZD como tto coadyuyente al electroconvulsivo
Bus, 1996	Lorazepam y electroconvulsivoterapia en Sme catatónico	Ensayo clínico no aleatorizado	28	5 días	Eficacia de BZD como tto coadyuyente al electroconvulsivo
Petrides, 1997	Lorazepam y electroconvulsivoterapia en el tratamiento catatónico	Informe de caso	1	1 semana	Eficacia de BZD como tto coadyuyente al electroconvulsivo
Volz, A et cols, 2007	Benzodiazepinas en esquizofrenia	Revisión Cochrane	2000 (31 estudios)		Eficacia únicamente a corto plazo por efecto de la sedación

Tabla 5-5. Estudios con β -Bloqueantes como potenciadores acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Caspi et cols, 2001	Potenciación con pindolol en esquizofrenia	Ensayo doble ciego y aleatorizado	30 pacientes		Descenso OAS en pacientes con pindolol frente a placebo
Allan	Potenciación con nadolol en esquizofrénicos agresivos	Ensayo doble ciego, aleatorizado control frente a placebo	34	2 semanas	Descenso BPRS y Simpson-angus scale con nadolol
Cheine et cols, 2007	Potenciación con beta-bloqueantes para esquizofrenia	Revisión Cochrane	5 estudios		No existe evidencia de eficacia del uso añadido de b-bloqueantes

Tabla 5-6. Estudios con estimuladores de la cognición, anticolinesterásicos como potenciadores acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Friedman, 2002	Donepezilo potenciador risperidona para cognición en esquizofrenia	Ensayo aleatorizado doble ciego	36 pacientes	12 semanas	Donepezilo no mejora cognición en paacientes esquizofrénicos

Tabla 5-7. Estudios con fármacos glutamatérgicos como potenciadores acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Javitt et cols, 1994	Mejoría síntomas negativos esquizofrenia con glicina	Estudio aleatorizado doble ciego controlado frente a placebo	14		Descenso síntomas negativos en PANSS
Heresco-Levy, 1996	Glicina en esquizofrenia resistente	Estudio aleatorizado doble ciego controlado frente a placebo	11	6 semanas	Descenso síntomas negativos, depresivos y cognitivos en PANSS
Javitt, 2001	Glicina tratamiento coadyuvante en esquizofrenia	Ensayo clínico no aleatorizado	12		Descenso síntomas negativos en PANSS
Heresco-Levy, 1999	Dosis altas glicina en tto síntomas negativos esquizofrenia	Estudio aleatorizado doble ciego controlado frente a placebo	22	6 semanas	Descenso síntomas negativos en PANSS
Evins, 2000	Glicina añadida a clozapina en esquizofrenia	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, controlado frente a placebo	30	8 semanas	No diferencias entre los grupos en PANSS
Tsai, 1998	D-serine añadida a APS en tto esquizofrenia	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado frente a placebo	31	6 semanas	Descenso sínt positivos, negativos y cognitivos. Mejoría WCST
Tsai, 1999	D-serine añadida a clozapina en esquizofrenia	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado placebo control	20	6 semanas	No diferencia entre grupos
Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K, 2007	Sustancias glutamatérgicas para la esquizofrenia	Revisión Cochrane	358 (18 estudios)	12 semanas	Glicina y D-serina muestran evidencia débil para el tto de los síntomas negativos de esquizofrenia

Tabla 5-8. Estudios con litio como potenciadores acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Hogarty, 1995	Farmacoterapia de trastornos afectivos en pacientes esquizofrénicos	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	149	12 semanas	No diferencias entre los grupos
Terao, 1995	Adición litio al tto APS en esquizofrenia crónica	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado frente a placebo	21	8 semanas	No diferencias en SANS entre los dos grupos
Schulz, 1999	Potenciación con litio en pacientes esquizofrénicos	Estudio abierto	41	8 semanas	No diferencias a los largo estudio en la muestra
Leucht et cols, 2007	Lithium en esquizofrenia	Revisión Cochrane	611 (20 estudios)		No existe evidencia para el uso de litio en esquizofrenia

Tabla 5-9. Estudios con fármacos monoaminérgicos como potenciadores acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Maas, 1995	Clondina y haloperidol en tratamiento esquizofrenia	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado placebo control	12	4 semanas	Descenso en BPRS

Tabla 5-10. Estudios con ácidos grasos poliinsaturados como potenciadores acción antipsicóticos

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Peet, 2001	Omega 3 en esquizofrenia	2 Estudios doble ciego placebo control aleatorizado	45	3 meses	Mejoría en PANSS y no necesidad uso APS comparado frente a placebo en pacientes con omega-3
Fenton, 2001	Omega-3 para síntomas residuales y cognitivos en esquizofrenia	Estudio doble ciego placebo control aleatorizado	87	16 semanas	No diferencias entre los grupos
Emsley, 2002	Omega-3 como tto suplementario en esquizofrenia	Estudio doble ciego aleatorizado controlado frente a placebo	40	12 semanas	Descenso PANSS en grupo con omega-3
Joy et cols, 2007	Ácidos grasos poliinsatur. en tto. combinado esquizofrenia	Revisión Cochrane			No evidencia cierta. Necesidad estudios longitudinales

Tabla 6-1. Estudios comparativos de Clozapina con Antipsicóticos de primera generación o convencionales

Datos seguimiento	k	Total N	Método estadístico	Tamaño efecto 95% IC
Estado global. No mejoría ICG	3	349	RR	0,75(0,67, 0,84)
BPRS total diferencia (end point) corto plazo	4	495	Diferencia medias	-7,25 (-9,38, -5,13)
BPRS total diferencia (end Point) Medio plazo	1	38	Diferencia medias	-7,00 (-14,02, -0,02)
Abandono estudio largo plazo por cualquier razón	1	423	RR	0,60 (0,50, 0,71)
Abandono estudio medio-largo plazo por falta de eficacia	2	500	RR	0,18 (0,11, 0,31)
Efectos metabólicos. Ganancia peso medio plazo	1	74	Diferencia medias	4,00(2,50, 5,50)
Colesterol (cambio respecto cifra basal)	1	53	Diferencia medias	20,70 (3,02, 38,38)

Tabla 6-2. Estudios comparativos de Clozapina con Olanzapina

Datos seguimiento	k	Total N	Método estadístico	Tamaño efecto
Recaídas corto plazo	1	36	RR	0,28 (0,04, 2,16)
Recaídas medio plazo	1	180	RR	0,79(0,49, 1,26)
Recaídas todos datos	2	216	RR	0,72 (0,45, 1,14)
PANSS Total	1	40	Diferencia medias	-1,90 (-9,26, 5,46)
PANSS negativa	1	40	Diferencia medias	0,00(-2,64, 2,64)
Abandono tratamiento por cualquier razón medio plazo	4	449	RR	1,17(0,94, 1,47)
Abandono tratamiento por falta eficacia	3	269	RR	0,71(0,29, 1,69)

Tabla 6-3. Estudios comparativos de Clozapina y Risperidona

Datos seguimiento	k	Total N	Método estadístico	Tamaño efecto
Estado global. No mejoría ICG	3	349	RR	0,75(0,67, 0,84)
Recaída	1	86	RR	0,88 (0,35, 2,20)
PANSS cambios	1	81	Diferencia Medias	1,70(-8,83, 12,23)
Falta respuesta	2	115	RR	0,95 (0,64, 1,41)
Funcionamiento cognitivo-global	1	50	Diferencia medias	0,27 (0,03, 0,51)
Abandono tratamiento por cualquier causa	5	529	RR	1,01 (0,77, 1,33)
Cambios en peso plazo medio	1	77	MD	1,90 (0,17, 3,63)
Acatisia	1	60	RR	0,04 (0,00, 0,71)
Taquicardia	1	60	RR	47,00 (2,99, 740,03)
Insomnio	1	60	RR	0,05 (0,00, 0,78)

Tabla 7-1. Metanálisis y revisiones que estudian la eficacia de la TEC en esquizofrenia

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Resultados
Tharyan P y Adams CE, 2007	Metanálisis TEC para la esquizofrenia (Cochrane database of systematic reviews)	26 estudios 6 ensayos categoría A (adecuada randomización) 20 ensayos categoría B (dudosa randomización)	1.485 (798 tratados con TEC)	TEC combinada con antipsicóticos puede ser una opción en esquizofrenia sobre todo para obtener una rápida mejoría global y reducción de síntomas. También aplicable a esquizofrenia con respuesta limitada a medicación. Efecto beneficioso a corto plazo, a largo plazo resultados limitados y no concluyentes
Painuly N y Chakrabarti S, 2006	Metanálisis y revisión. Uso combinado de TEC y antipsicóticos en el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia	4 ensayos controlados en el metanálisis. 11 estudios para la revisión	113 (metanálisis). 651 (revisión)	Metanálisis: diferencia de 5 puntos en la escala BPRS a favor de la combinación ECT-antipsicóticos en las primeras 4-5 semanas de tratamiento. Revisión: combinación de TEC y antipsicóticos más efectiva que uso de antipsicóticos solos en las primeras semanas de tratamiento
Braga RJ y Petrides G, 2005	Revisión. Uso combinado de TEC y antipsicóticos en esquizofrenia	42 publicaciones (11 ensayos controlados, siendo 8 de éstos doble-ciego)	1.371	Combinación de la TEC y la clozapina es una estrategia segura y eficaz en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia, especialmente aquellos con refractariedad a los tratamientos convencionales. Datos no concluyentes
Havaki-Kontaxaki y cols, 2006	Revisión	1 Ensayo clínico abierto. 6 estudios de caso	N=22 (21 esquizofrenia y 1 con esquizoafectiva refractaria a clozapina)	La combinación de ambos tratamientos es segura y efectiva a corto plazo en 72,7% de pacientes con esquizofrenia o esquizoafectiva refractarios a clozapina

Tabla 7-2. Comparación TEC+ antipsicóticos Vs TEC simulada+ antipsicóticos (estudios incluidos en metanálisis Cochrane)

Autores	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento
Goswami, 2001	Randomización: mesa de números. Doble ciego	N=31 N=17 (ECT bilateral 3 veces/semana) N=13 (ECT simulado) Todos los pacientes fueron medicados con antipsicóticos	6 meses
Sarita, 1998	Randomización- método no descrito. Doble ciego	N=36 N=12 (ECT unilateral+haloperidol) N=12 (ECT bilateral+haloperidol) N=12 (ECT simulado +haloperidol)	4 semanas
Sarkar, 1994	Randomización externa por sobre sellado. Doble ciego	N=30. N=15 (ECT bilateral 3 veces/sem.) N=15 (ECT simulado 3 veces/semana) Nº total de 6 sesiones	6 meses
Abraham, 1987	Randomización no especificada. Doble ciego	N=22. N=11 (no definido ECT uni o bilateral). N=11 (ECT simulado) 8 tratamientos, 2 veces/semana)	6 meses
Brandon, 1985	Randomización externa (números predeterminados). Doble ciego	N=19. N=9 (no definido ECT uni o bilateral). N=10 (ECT simulado) 8 tratamientos, 2 veces/semana	30 semanas
Taylor, 1980	Randomización no especificada	N= 20. N=10 (ECT uni y bilateral) N=10 (ECT simulado) 8 tratamientos, 2 por semana	4 meses
Naidoo, 1956	Randomización no especificada. Doble ciego	N=80 N=20 (ECT+placebo 1v/sem, 6 sem) N=20 (ECT+reserpina) N=20 (Reserpina) N=20 (Placebo)	12 semanas
Small, 1982	Randomización con ratio predeterminado. Doble ciego para medicación, simple para ECT	N=75. N=25(ECT+Tiotixeno) N=16 (ECT+Placebo) N=26 (Tiotixeno). N=8 (Placebo)	4 semanas, 6 semanas, 1 año
May, 1968	Randomización externa (sobre sellado). Simple ciego	N=247. N=51 (ECT uni o bilateral) N=51 (Trifluoperacina) N=49 (Psicoterapia individual psicoanalítica). N=47 (Psicoterapia+trifluoperacina) N=45 Terapia Mllieu (ambiente humanístico, conservador)	2 a 5 años pós primera sesión en el hospital
Brill, 1959	Randomización no especificada. Doble ciego	N=97. N=19 (ECT no modificado) N=20 (ECT+relajante muscular) N=20 (ECT+anestésico) N=20 (ECT simulado +anestésico) N=18 (ECT simulado+ox.nitroso)	7 semanas

Tabla 7-3. Estudios con TEC en Esquizofrenia Refractaria

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Havaki-Kontaxaki y cols, 2006	Revisión	1 Ensayo clínico abierto. 6 estudios de caso	N=22 (21 esquizofrenia y 1 con esquizoafectiva refractaria a clozapina)		La combinación de ambos tratamientos es segura y efectiva a corto plazo en 72,7% de pacientes con esquizofrenia o esquizoafectiva refractarios a clozapina
Kho y cols, 2004	TEC en esquizofrenia refractaria	Abierto, no ciego, prospectivo. Revisión de 21 series de casos y case reports	N=11 Pacientes con esquizofrenia refractaria a clozapina	39 meses	72% pacientes mejoraron en un 30% en las escalas PANSS total y positiva a corto plazo, con recaída de un 50% de éstos a medio plazo
Chanpattana, 2003	TEC combinada con fármacos antipsicóticos (flupentixol) en psicopatología, calidad de vida y funcionamiento social	Ensayo clínico Fase I y Fase II	N=46. Esquizofrenia refractaria (criterios Kane)	Fase I: 8 semanas. Fase II: 1 año	TEC de aplicación en fase aguda y de mantenimiento combinada con flupentixol es efectiva para el tratamiento de pacientes con historia de respuesta a la TEC. Fase I hubo mejoras claras en la BPRS, QLS, SOFAS y GAF, resultados que se mantuvieron en la Fase II excepto en los que respecta a los síntomas negativos de la BPRS
Goswami, 2001	TEC Vs TEC simulada en esquizofrenia refractaria	Randomización: mesa de números. Doble ciego	N=31. N=17 (ECT bilateral 3 veces/sem). N=13 (ECT simulado). Todos los pacientes fueron medicados con antipsicóticos	6 semanas	TEC+ antipsicóticos más efectiva que antipsicóticos solos en periodo corto (6 sem) encunto a resultados en CGI y BPRS
Chanpattana, 2000	Aumento del umbral convulsivo durante TEC en esquizofrenia refractaria	Randomización externa por estadística. Doble ciego	N=67. Umbral convulsivo= 23. X2 umbral conculsivo= 23. X4 umbral convulsivo= 21	1 semana después de última sesión de TEC (25-79 días)	Mejoría clínica más rápida cuando aplicada dosis del estímulo cuatro veces mayores que el umbral de crisis convulsiva titulado individualmente. Remisión en 34% de la muestra

.../...

.../...

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Chanpattana, 1999	Comparación de TEC periódica sola con: antipsicóticos, TEC periódica agregada con antipsicóticos en pacientes con Esquizofrenia resistente al tratamiento	Randomización externa por estadística. Simple ciego	N=51. ECTP=16. ECTP+Flupentixol=17. Flupentixol solo=18	6 meses (Fase II). 17 meses pós mantenimiento (Fase III)	En pacientes que respondieron al tratamiento de ECT+antipsicótico en la Fase I, la continuación de este tratamiento combinado es más efectivo en la prevención de recaídas que el uso de ECT o terapia antipsicótica solas
Agarwal, 1985	TEC real versus TEC simulada en esquizofrenia refractaria	Ensayo clínico randomizado (no especificada) doble ciego	N=30. TEC real=15. TEC simulada=15. Ambos grupos con clorpromacina	1 mes	
Taylor, 1980	TEC real versus TEC simulada en esquizofrenia refractaria	Randomización no especificada. Simple ciego	N=20. TEC real=10. TEC simulada=10	3 meses después de última sesión	
Baker, 1960	TEC en esquizofrenia	Randomización no especificada. Ciego no especificado	N=43	1 semana después de la última sesión (5 a 10 semanas después del inicio del estudio)	
Chanpattana, 2001	Características clínicas y factores predictivos en esquizofrenia refractaria asociados a mejor respuesta terapéutica (ECT y flupentixol)	Abierto, no ciego, prospectivo	N=293. Esquizofrenia refractaria (criterios Kane)		Respuesta 54,6% (mejoras en sint. positiva, no en negativa). Mejor respuesta en: jóvenes, historia de enfermedad y episodios de descompensación más cortos, menor historia familiar de esquizofrenia, esquizofrenia paranoide, menor carga de sint. negativa, GAF inicial más elevado
Rami, 2004	Deterioro cognitivo en aplicación de TEC de mantenimiento	Switching con grupo control	N= 10/10. Esquizofrenia refractaria	13,5 meses	No diferencias significativas en memoria, frontal, atención e inteligencia

Tabla 8-1. Estudios de eficacia de la Psicocirugía en Esquizofrenia

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Tooth and Newton, (1961)	Psicocirugía en patología mental	Retrospectivo	N=10.000, siendo 7.500 esquizofrénicos		18% alguna mejoría en el comportamiento (mal definido)
May, (1974)	Leucotomía prefrontal en esquizofrenia	Revisión	13 estudios		Resultados favorables de la leucotomía y lobotomía en algunos pacientes esquizofrénicos no respondedores a otro tipo de intervención. Mejores resultados en leucotomía bimedial. Mejoras en el componente afectivo de la enfermedad, generalmente no asociados a déficit intelectual adicional al ya provocado por la enfermedad. Evidencia en cuanto a la diferencia entre los diferentes tipos de cirugía incierta
Ballantine, (1987)	Cingulotomía estereotáctica anterior en enfermedad psiquiátrica	Retrospectivo. Cohortes	N=198 total. N=11 esquizofrénicos	22 años. 8,9 años pós-IC	Técnica segura (no mortalidad, incidencia de 0,03% de hematoma intracerebral, episodio convulsivo controlado con fenitoína en 1%). En esquizofrenia 3 pacientes (27,3%) sin efecto; en el resto algunas mejoras presentando 2 (18,2%) de ellos adecuado funcionamiento social y laboral
Hussain, Freeman, (1988)	Psicocirugía en trastornos psiquiátricos	Cohortes	N=44, de los cuales, N=9 esquizofrénicos y 2 esquizoafectivos (ICD-9)		No efectos en la sintomatología esquizofrénica, pero sí en la depresión secundaria, ansiedad, sint. obsesivos e hipocondriasis asociados
Laitinen, (1988)	Psicocirugía en trastornos psiquiátricos	Revisión	N=48		Efectos beneficioso en reducción de los niveles de agresividad, agitación y conductas destructivas. No inmediato (2-6 semanas). Reducción de casi un 50% de prescripción de sedativos
Harvey, (1993)	Leucotomía y edad en esquizofrenia crónica	Retrospectivo. Cohortes	N=24 esquizofrenia con Leucotomía Bifrontal. N=48 esquizofrenia no leucotomizados	Seguimiento 40 años después de la cirugía	No diferencias significativas en evaluación cognitiva alargo plazo (40 años) entre leucotomizados y no

.../...

.../...

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración tratamiento	Resultados
Carnahan et als, (1994)	Déficits motores en pacientes esquizofrénicos leucotomizados y no leucotomizados	Cohortes	N=7 esquizofrenia y leucotomía frontal bilateral. N=8 esquizofrenia no leucotomizado		No diferencias significativas en la preparación y generación del movimiento entre esquizofrénicos leucotomizados y no leucotomizados.
DaCosta, (1997)	Psicocirugía en esquizofrenia refractaria	Retrospectivo	N=16. Hipotalamo +cingulotima (n=12); Fundus stria terminalis+ cingulotomia (n=4)		31% mejora total, 56% mejora marcada y 13% mejora leve. No hubo peoras. Todos los pacientes manifestaron mejoras en su vida social, 4 de ellos consiguieron empleo
Black et als, (2000)	Efectos tardíos cognitivos y comportamentales de la leucotomía en esquizofrénicos crónicos institucionalizados	Retrospectivo	N=19 leucotomizados N=11 controles		No diferencias significativas en evaluación cognitiva en funciones prefrontales, signos neurológicos comportamiento. Ambos grupos presentaron disfunción ejecutiva frontal, propia del proceso esquizofrénico y no de la intervención
Binder et als, (2000)	Psicocirugía en diferentes trastornos psiquiátricos	Revisión	25 estudios de los cuales apenas 5 incluyen pacientes esquizofrénicos		Tractotomía Subcaudado: mejora 7%. Leucotomía Límbica: mejora 80% de esquizofrénicos con síntomas depresivos u obsesivos predominantes. No casos de epilepsia y rara la aparición de cambios de la personalidad. Capsulotomía anterior: <14% mejora
Stip E. et als, (2004)	Efectos a largo plazo de la leucotomía prefrontal bilateral en la fluencia verbal de pacientes esquizofrénicos	Casos- control	N=4 esquizofrenia y leucotomía prefrontal bilateral (LPB) N=4 esquizofrenia y no LPB N=4 control		Déficits en la fluencia verbal en ambos grupos de esquizofrenia, aunque resultados algo mejores en pacientes leucotomizados. Pobre relación entre fluencia verbal y cirugía del lobo frontal

Tabla 9-1. Meta-análisis y revisiones de EMT en Esquizofrenia

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Características	Resultados
Aleman A y cols, (2007)	rEMT de baja frecuencia en el tratamiento de las alucinaciones auditivas resistentes en esquizofrenia	Revisión de ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre la aplicación de la rEMT en el cortex temporoparietal izquierdo	10 estudios	Metanálisis	Mejora significativa tras la aplicación de rEMT de baja frecuencia en las alucinaciones auditivas
Cordes J y cols, (2006)	rEMT en el tratamiento de la esquizofrenia	Investigación en la literatura (Medline y Cochrane databases) de estudios de rEMT en esquizofrenia	23 estudios (17 controlados doble ciego, 6 abiertos)	Revisión	rEMT de baja frecuencia en la región temporal izquierda puede mejorar temporalmente la actividad alucinatoria auditiva. La rEMT de alta frecuencia en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda puede mejorar los síntomas negativos
Haraldsson, H Magnus y cols, (2004)	EMY en investigación y tratamiento de la esquizofrenia: una revisión	Revisión de los estudios neurofisiológicos y clínicos de EMT aplicada en esquizofrenia	10 estudios neurofisiológicos de la EMT en esquizofrenia. 11 ensayos clínicos de la EMT para el tratamiento de esquizofrenia (8 EMT en corteza prefrontal y 3 en corteza temporoparietal).	Revisión	Numerosos estudios basados en la EMT sugieren que la inhibición cortical es deficiente en los esquizofrénicos, sin embargo, el uso de la EMT como herramienta diagnóstica para los trastornos mentales no está asentada debido a la variabilidad de diversos factores (parámetros de estimulación, gravedad y duración de la enfermedad, uso de medicación, etc...). Resultados contradictorios en cuanto a la aplicación terapéutica de la EMT en esquizofrenia.
George MS y cols, (2007)	EMT para el tratamiento de trastornos psiquiátricos	Revisión de las diversas publicaciones (2005-2006) de la aplicación de la EMT en diferentes diagnósticos psiquiátricos.		Revisión	La EMT aplicada en la región temporal izquierda puede mejorar la reducción de las alucinaciones auditivas. Estos resultados no han sido confirmados por todos los estudios

Tabla 9-2. EMT para tratamiento de alucinaciones auditivas (Meta-análisis Aleman A, 2007)

Autores	N	Diseño	Randomización	Tratamiento	Evaluación	Resultados	P Value
Brunelin y cols, (2006)	24	Paralelo	Si	1Hz, 90%MT, 2x17 min. 5 días	Auditory hallucination rating scale. PANSS/SAPS+	rEMT mejora las alucinaciones auditivas de forma significativa	0,002
Chibbaro y cols, (2005)	16	Paralelo	No mencionado	1Hz, 90%MT, 15min. 4 días	Scale for auditory hallucinations. PANS/SAPS+	Reducción a largo plazo de las alucinaciones auditivas en el grupo activado	0,049
Fitzgerald y cols, (2005)	32	Paralelo	Si	1Hz, 90%MT 15min. 10 días	Hallucination Change Scale. PANS/SAPS+	Reducción significativa de la intensidad de las alucinaciones	0,02
Hoffman y cols, (2000)	12	Cruzado	Si	1Hz, 80%MT, 4-16min. 4 días	Hallucination Change Scale	Reducción significativa de la intensidad de las alucinaciones en comparación con grupo placebo	0,006
Hoffman y cols, (2005)	50	Paralelo	Si	1 Hz, 90%MT, 8 o 16 min. 9 días	Hallucination Change Scale	HCS mejorado en el grupo al que fue aplicado rEMT	0,008
Jandl y cols, (2006)	14	Cruzado	Si	1 Hz, 100%MT, 15min. 5 días	Hallucination Subscale of PSYRATS		Tamaño del efecto: 0,61
Lee y cols, (2005)	27	Paralelo	Si	1Hz, 90%MT, 20min. 10 días	Auditory Hallucination rating scale		CGI-I (RTP) p=0,0002 (LTP) p=0,004
McIntosh y cols, (2004)	16	Cruzado	Si	1Hz, 80%MT, 4, 8, 12, 16min	10-point likert scale (intensidad de las alucinaciones) PANSS/SAPS+	No hay diferencias significativas entre los tratamientos real y placebo	Tamaño del efecto: -0,34
Poulet y cols, (2005)	10	Cruzado	Si	1 Hz, 90%MT, 2x17min. 5 días	Auditory Hallucination rating scale. PANSS/SAPS+	Mejora en las alucinaciones auditivo-verbales	AHRS, p<0,01
Saba y cols, (2006)	18		Si	1 Hz, 80%MT, 5x1min. 10 días	PANSS+	Todos los pacientes mejoraron, no fueron encontradas diferencias significativas entre los diferentes grupos	NS
Schönfeldt-Lecuona y cols, (2004)	11	Cruzado	Si	1 Hz, 90%MT, 16 min. 5 días	Revised Had-dock self-rating scale	No reducción significativa en la intensidad de las alucinaciones	NS

Tabla 9-4. Tabla Haraldsson (2004)

Autores	N	Diseño	Local estímulo	Tratamiento	Evaluación	Resultados	P Value
Geller y cols, 1997	10	Abierto	Ct. Prefrontal bilateral	1 sesión 15 estímulos/cada 30 seg 100% intensidad del estímulo	BPRS	Mejoría transitoria en el humor de 2 pacientes	
Feinsod y cols, 1998	10	Abierto	Ct. Prefrontal derecha	10 sesiones/ 2 sem. 1 min estímulo a 1 Hz a 100% umbral motor	BPRS	Mejora significativa después de 2 semanas	<0,01
Klein y cols, 1999	31	E. controlado ciego N=16 rEMT N=15 placebo	Ct. Prefrontal derecha	9 sesiones/2 sem. 1 min estímulo a 1 Hz y 110% umbral motor	CGI PANSS BPRS HDRS	Sin diferencias significativas entre ambos grupos en los resultados de ninguna de las escalas	No significativo
Cohen y cols, 1999	12	Controlado ciego, cruzado	Ct. Prefrontal dorsolateral dominante	10 sesiones/ 2 sem. 20 Hz durante 20 min a 80% MT	BPRS BDI	Mejora significativa después de dos semanas en el grupo activo en comparación con placebo	BPRS: 0,015 BDI: No significativo
Nahas y cols, 1999	8	Controlado, ciego, cruzado	Ct. Prefrontal dorsolateral	1 sesión de 40, 2 seg a 20 Hz y 100%MT + 1 día de placebo	SANSS	Tendencia a mejorar inmediatamente después de la aplicación del tratamiento activo y al día siguiente	No diferencias significativas
Rollnik y cols, 2000	6	Abierto	Ct. Prefrontal dorsolateral	10 ses/2 sem 2 s a 20 Hz/ 20 min a 80%MT	PANSS	Mejora síntomas negativos	<0,02
Grisaru y cols, 1998	1	Estudio de caso	Ct. Prefrontal dorsolateral derecha	10 ses/2 sem. 2s a 20 Hz/20 min a 80%MT		Remisión total en 4 semanas	
Saba y cols, 2002	1	Estudio de caso	Ct. Prefrontal dorsolateral izquierda	10 ses/2 sem. 1.600 estímulo/ sesión a 10 Hz y 80%MT		Desaparición de todos los síntomas de catatonía al final del tratamiento	

Tabla 9-5. Tabla CORDES J. (2006) (Síntomas negativos) (no incluidos en Haraldsson)
(estudios no mencionados previamente)

Autores	N	Diseño	Local estímulo	Tratamiento	Evaluación	Resultados	P Value
Huber y cols, 2003	12	Estudio controlado doble ciego cruzado	C. Prefrontal Dorsolateral dominante	20 Hz. 20 ses/min. 80%MT. 10 días	BPRS	Sin cambios significativos de depresión y ansiedad	BPRS P=0,015
Hajak y cols, 2004	20	Estudio controlado doble ciego	C. Prefrontal Dorsolateral Izquierda	10 Hz, 110%MT. 20 ses/min. 10 días	PANSS, MADRS, CDSS	Reducción síntomas negativos	Subescala negativa PANSS p=0,046
Jin y cols, 2003 y 2005	20	Ensayo controlado doble ciego cruzado	C. Prefrontal Dorsolateral Bilateral	3, alfa-EEG, 20 ses/min, 80%MT, 10 días	PANSS	Aumento significativo de la reducción de los síntomas negativos con EEG-guía	PANSS p=0,007
Jandl y cols, 2004	10	Ensayo abierto	C. Prefrontal Dorsolateral Izquierda	10 Hz, 4,5 ses/min, 100%MT, 5 días	SANS, HDRS, BPRS, CGI	Disminución significativa en puntuaciones HDRS, BPRS y SANS	SANS p<0,001; BPRS, HDRS p<0,01
Holi y cols, 2004	22	Ensayo controlado doble ciego	C. Prefrontal Dorsolateral Izquierda	10 Hz, 100%MT, 12ses/min, 10 días	PANSS, SC-90	Mejora significativa en ambos grupos	PANSS p=0,121, No significativo en SC-90
Sachdev y cols, 2005	4	Ensayo abierto	C. Prefrontal Dorsolateral Izquierda	15 Hz, 90%MT, 12 ses/min, 20 días	PANS, MADRS, SOFAS, GAF	Reducción de síntomas negativos	Reducción subescala negativa PANSS de 33,3%

Tabla 9-6. Estudios recientes no incluidos en revisiones anteriores (rEMT de alta frecuencia en síntomas negativos)

Autores	N	Diseño	Local estímulo	Tratamiento	Evaluación	Resultados	P Value
Novak T y cols, 2006	16	Ensayo controlado randomizado doble ciego	C. Prefrontal Dorsolateral Izquierda	20 Hz, 90%MT, 2.000s/sesión/ 10 días Seguimiento 6 sem	PANSS, CGI, MADRS	No evidencias de mejora de síntomas negativos con rEMT de alta frecuencia. Resultados significativos solamente en PANSS positiva (p=0,04)	
Mogg A, 2007	17	Ensayo controlado randomizado doble ciego	C. Prefrontal Dorsolateral Izquierda	10 Hz, 110%MT, 20ses/día, 10 seg. Seguimiento 2 semanas	PANSS, HVLT, Stroop test	No evidencias significativas de mejora de síntomas negativos con rEMT de alta frecuencia. Mejora significativa en la función cognitiva después de 2 semanas del tratamiento	PANSS negativa p=0,66. PANSS positiva p=0,44. HVLT p=0,02. Test Stroop p=0,06
Prikryl R, 2007	22	Ensayo controlado randomizado doble ciego	C. Prefrontal Dorsolateral Izquierda	10 Hz, 110%MT, 15 ses de 10 seg/15 días 1.500 est/sesión	PANSS, SANS	Reducción significativa de los síntomas negativos con rEMT a alta frecuencia en relación al placebo (reducción 29% en PANSS negativo y 50% en SANS). No se evidenciaron diferencias significativas respecto a los síntomas positivos de la esquizofrenia	

Tabla 9-7. Estudios recientes no incluidos en revisiones anteriores (rEMT de baja frecuencia en alucinaciones auditivas)

Autores	N	Diseño	Local estímulo	Tratamiento	Evaluación	Resultados	P Value
Rosa Marina O, 2007	11	Esq. Paranoide Refractaria a tratamiento (clozapina)	Ensayo controlado doble ciego, paralelo	C. Temporoparietal Izquierda	1 Hz, 90%MT, 16 min, 10 días. 9.600 estímulos. Seguimiento 6 semanas	PANSS, AHRs, VAS, CGI	

Tabla 10-1. Comparación de entrenamiento prevocacional con empleo con apoyo

Estudio	Métodos	Participantes y tiempo seguimiento	Intervención	Resultados	Randomización
Drake, 1996	Randomización Externa y por ordenador	N=143 Mensual durante 2 años	Individual Placement and support program IPS/ entrenamiento prevocacional	Nº horas empleo mensual mayor grupo IPS y salario	Adecuada
Drake, 1999	Randomización Externa y por ordenador	N= 152 6, 12, 18 meses	IPS/ Entrenamiento Pre-Vocacional	Mejores resultados en empleo y nº horas pero no salario grupo IPS	Adecuada
Bond, 1995	Randomización externa por sobre sellado	N=86 12, 24, 48 meses	IPS/Entrenamiento Pre-vocacional > 4 meses	Mejores resultados empleo y salario en grupo IPS	Adecuada
Gervey, 1994	Randomización definida "lots drawn from a hat"(¿)	N=34 12 meses	IPS /entrenamiento Pre-Vocacional	Nº horas mayor en empleo competitivo en grupo IPS	Inadecuada
McFarlane, 1995	Randomización no especificada	N=69 Mensual en 18 meses	IPS+Tto asertivo comunitario/ entrenamiento convencional pre-vocacional	Mayor empleo competitivo y mejor salario	Dudosa

Tabla 10-2. Comparación de entrenamiento prevocacional con cuidados estandarizados de psiquiatría

Estudio	Métodos	Participantes y tiempo seguimiento	Intervención	Resultados	Randomización
Becker, 1967	Asignación randomizada	N=50 8 meses	Entrenamiento Prevocacional / cuidados estandarizados	No diferencia empleo	Dudosa
Kuldau, 1977	Randomización método sobre sellado	N= 94 18 meses	Entrenamiento pre-Vocacional/cuidados ambulatorios	Mejores salarios en Entr Pre-vocacional	Adecuada
Walker, 1969	Randomización: mesa de números	N=28 6 meses	Colocación empleo protegido/tratamiento comunitario	No diferencias empleo competitivo	Adecuada
Kline, 1981	Randomización: No definida	N=20 6 meses	Hospital día+empleo protegido/consultas estandarizadas	No diferencias empleo	Dudosa
Blankertz, 1996	Randomización: muestreo de grupo experimental (¿)	N=122 9 meses	Entrenamiento Pre-Vocacional/Entrenamiento + intervención psicológica	Más probabilidad tener empleo 2º grupo	Dudosa

Tabla 10-3. Estudios adicionales incluidos en el meta-análisis de Twanley y cols, 2003

Autores	Condición experimental	Condición control	N	%es q	Edad	Sexo	Educación	Duración	Resultados
McFarlane, (2000)	Tto asertivo com y ter familiar+IPS	Entrena- miento pre- vocacional convencio- nal	69	65%	37	59% varones	89% est. sup	2 meses tto + 17 meses segui- miento	IPS>entren. Prevocacional. Trabajo 84% vs 57%. Trabajo competitivo 46% vs. 19%
Tsang& Pearson, (2001)	Entrenamiento Hab. SS x 10 se- manas+ segui- miento mensual IPS (3 meses)	Entrena- miento sólo en hab. SS	56	100%	36	55% varones	40%>4 años educa- ción secun- daria	10 sem tto + 3 meses segui- miento	Ent Hab SS+IPS> hab SS solo Trabajo 97% vs. 36% Horas trabaja- das 286 vs. 126

Tabla 10-4. Ensayos clínicos randomizados que evalúan los efectos de la rehabilitación cognitiva en la rehabilitación vocacional

Estudio	Muestra	Seguimiento	Tratamientos	Resultados
Vauth y cols, 2005	138	12 meses	a) Rehab. Cognitiva+ Rehab. Vocacional b) Rehab. Síntomas negativos+ Rehab. Vocacional c) Rehab. Vocacional solo	Grupo (a) mostró mejores resultados en empleo que los otros dos.
McGurk y cols, 2007	44	2-3 años	a) Rehab. Cognitiva+ Empleo con apoyo b) Empleo con apoyo solo	El grupo (a) tuvo más em- pleos, trabajó más días y su salario fue mayor

Tabla 11-1. Metanálisis y revisiones que estudian eficacia de las Intervenciones Familiares en esquizofrenia

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Características	Resultados
Butzlaff RL, Hooley JM, (1998)	Emoción expresada y recaída psiquiátrica	Metaanálisis	27 estudios	Metaanálisis	Confirmación de que la EE es un predictor importante de recaídas en esquizofrenia. Relación EE-recaída es más fuerte en pacientes con esquizofrenia crónica
Bebbington P, Kuipers L, (1994)	Utilidad predictiva de la emoción expresada (EE) en esquizofrenia	Análisis agregado. Palabras clave: esquizofrenia y EE	25 estudios. 1346 casos		Elevadísima asociación entre EE y recaídas. Mantenido en cualquier área geográfica
Mari JJ, Streiner DL, (1994)	Intervenciones familiares en esquizofrenia	Metaanálisis de 6 ensayos clínicos controlados y aleatorizados	350 pacientes en total. 181 en grupo control y 169 en grupo de intervención	Metaanálisis	Aumento significativo de adherencia al tratamiento y reducción de hospitalización. Reducción de recaídas a los 6-9 meses pero no a los 24 meses
Pitschel-Walz G, Leucht S et al, (2001)	Efecto de las intervenciones familiares (IF) en las recaídas y rehospitalizaciones de pacientes esquizofrénicos	Metaanálisis. Programas de intervención en familiares de pacientes con esquizofrenia	25 estudios	Metaanálisis	Reducción 20 % de tasa de recaídas si inclusión de familiares en tratamiento. Intervenciones de más de 3 meses, mayor efecto. Resultados similares entre distintos tipos de IF. Soporte psicosocial y farmacológico superior al farmacológico solo. Intervenciones psicoeducativas esenciales para el tratamiento de la esquizofrenia
McFarlane WR, Dixon L, (2003)	Psicoeducación Familiar en esquizofrenia	Revisión de la literatura	Más de 30 ensayos clínicos aleatorizados	Metaanálisis	Reducción de tasa de recaídas, recuperación de los pacientes, aumento de bienestar entre las familias
Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W, (2006)	Intervenciones Familiares (IF) en esquizofrenia	Revisión por The Cochrane Collaboration. Ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre IF en esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	15 estudios	Metaanálisis	La IF puede disminuir la frecuencia de recaídas y rehospitalización. Puede mejorar la adherencia al tratamiento. Puede mejorar la discapacidad social y los niveles de emoción expresada dentro de la familia
NICE, (2009)	Intervenciones Familiares (IF) en esquizofrenia	Revisión de Ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre IF individual y/o grupal en esquizofrenia	32 estudios	Metaanálisis	Las IF reducen el riesgo de recaídas así como los ingresos hospitalarios, prolongándose el efecto hasta 24 meses

Tabla 12-1. Comparación entre terapia cognitiva más cuidados estándar versus cuidados estándar en exclusiva. Revisión Cochrane (Jones y cols, 2004)

	n° RCT	n	RR (IC)	NNT (IC)	WMD (IC)	MD (IC)
1.- ESTADO GLOBAL						
Recaída hospitalaria						
medio plazo	1	61	0,1 (0,01-1,7)			
largo plazo	4	357	0,18 (0,5-1,5)			
* Alta hospitalaria	1	62	0,5 (0,3-0,9)	4 (3-15)		
Función psiquiátrica y psicológica (Escala GAS)						
*corto plazo	2	100			7,58 (2,93-12,22)	
*medio plazo	1	67			12,6 (5,8-19,43)	
largo plazo	2	83			4,51(-0,3-9,32)	
2.- ESTADO MENTAL						
General	2	123	0,7 (0,6-0,9)	4 (3-9)		
Tras un año	5	342	0,91 (0,74-1,1)			
BPRS						
corto plazo	2	126			0,05 (-2,9-3,09)	
medio plazo	1	52			-1,7 (-5,4-2,0)	
*largo plazo	1	47			-4,7 (-9,2 - -0,2)	
PANSS						
corto plazo	1	138				-2,65 (-8,74-3,44)
largo plazo	1	38				-1,80 (-14,87-11,27)
3.- SÍNTOMAS ESPECÍFICOS						
*Alucinaciones largo plazo	1	62	0,53 (0,3-0,9)			
Ideas delirantes largo plazo	1	62	0,8 (0,4-1,3)			
PANSS total						
corto plazo	1	138			2,7 (-0,87-3,4)	
medio plazo	1	38			-1,8 (-14,9-11,27)	
*PANSS positiva	2	167			-1 (-1,9--0,04)	
*PANSS negativa	2	167			-2,3 (-3,8--0,8)	
*PANSS PG	2	167			-2,59 (-4,91--0,3)	
SANS						
corto plazo sin efectos significativos						
medio plazo sin efectos significativos						
largo plazo sin efectos significativos						
4.- INSIGHT sin efectos significativos	1	72				
5.- ACTITUDES HACIA LA MEDICACIÓN						
Escala AMQ *corto plazo	1	72			4,5 (2,2,-6,8)	
Escala DAI *corto plazo	1	63			5,7 (2,2-6,8)	
6.- CALIDAD DE VIDA	1	40			9,7 (-3,2-22)	
7.- FUNCIONAMIENTO SOCIAL (SFQ)						
Evitación social	1	133			0,54 (0,4-1,5)	
Conducta interpersonal	1	133			0,5 (-0,1-1,2)	

.../...

.../...

	n° RCT	n	RR (IC)	NNT (IC)	WMD (IC)	MD (IC)
Independencia (rendimiento)	1	133			1,9 (-0,2-4)	
Independencia (competencia)	1	133			-0,3 (-1,5-1)	
Recreación	1	133			1,17 (-0,7-3)	
Empleo	1	133			0,9 (-0,2-2)	
*Comportamientos prosociales	1	133			4,9 (2-7,7)	
8.- ABANDONO TEMPRANO DEL ESTUDIO						
*corto plazo	5	811	0,68 (0,05-0,9)	16 (10-63)		
medio plazo	2	111	2,6 (0,4-17)			
largo plazo	7	523	0,8 (0,6-1,1)			

Tabla 12-2. Comparación entre Terapia cognitiva más cuidados estándar versus Psicoterapia de apoyo más cuidados estándar. Revisión Cochrane (Jones y cols, 2004)

	n° RCT	n	RR (IC)	WMD (IC)
1.- ESTADO GLOBAL				
medio plazo	1	59	0,6 (0,02-2,0)	
largo plazo	2	83	1,1 (0,5-2,4)	
Función psiquiátrica y psicológica (Escala GAS)				
2.- ESTADO MENTAL				
Mejoría clínica significativa				
medio plazo	1	59	0,8 (0,6-1,1)	
largo plazo	2	100	0,9 (0,8-1,1)	
BPRS				
corto plazo	1	20		8,5 (-3,0 -20,0)
*medio plazo	1	37		-7,6 (-14--0,9)
PANSS				
corto plazo	1	149		1,8 (-4,0-7,6)
largo plazo	1	40		-6,5 (-18,9-5,9)
3.- SÍNTOMAS ESPECÍFICOS				
Alucinaciones	1	40		1,24 (-2,1-4,6)
Ideas delirantes	1	40		1,4 (-2,3-5,1)
SANS				
corto plazo sin efectos significativos	1	45		
medio plazo sin efectos significativos	2	81		
largo plazo con efectos significativos	1	40		
8.- ABANDONO TEMPRANO DEL ESTUDIO				
	6	385	0,95 (0,5-1,6)	

Tabla 12-3. Ensayos clínicos incluidos para el metanálisis de la revisión de Pilling y cols, (2002) Cochrane (Jones y cols, 2004) y la guía NICE (NICE, 2009)

Pilling y cols, 2002	Jones y cols, 2004	NICE, 2009
	Buchkremer, 1997	
		Bach, 2002
		Barrowclough, 2006
		Bechdorf, 2004
Bradshaw, 1996		
		Bradshaw, 2000
		Cather, 2005
Carpenter, 1987		
	Daniels, 1998	
Drury, 1996		
	Drury, 2000	Drury, 2000
	Durham, 2003	Durham, 2003
		England, 2007
	Garety, 1998	
		Garety, 2008
		Grandholm, 2005
	Gumley, 2003	Gumley, 2003
	Haddock, 1999	Haddock, 1999
Hogarty, 1997	Hogarty, 1997	Hogarty, 1997
		Jackson, 2005
		Jackson, 2007
		Jenner, 2004
Kuipers, 1997		Kuipers, 1997
Kemp, 1996		
	Kemp, 1998	
		Leclerc, 2000
	Lecompte, 1998	
		Lecompte, 2008
	Levine, 1998	
	Lewis, 2002	Lewis, 2002
		McLeod, 2007
		Penades, 2006
	Pinto, 1999	Pinto, 1999
	Rector, 1999	
	Rector, 2003	Rector, 2003
Sensky, 2000	Sensky, 2000	Sensky, 2000
	Startup, 1998	
		Startup, 2004
Tarrier, 1998		Tarrier, 1998
	Tarrier, 1999	
		Trower, 2004
	Turkington, 2000	
	Turkington, 2002	Turkington, 2002
		Valmaggia, 2005
		Wykes, 2005

Tabla 12-4. Comparación Terapia Cognitiva versus cuidados psiquiátricos estándar (NICE, 2009)

	n° RCT	n	RR (IC)	SMD (IC)	MD (IC)
1.- ESTADO GLOBAL					
Recaída hospitalaria hasta 18 meses post-trat.	5	910	0,76 (0,61, 0,94)		
Recaída hospitalaria 2-4 años post-trat.	2	513	0,82 (0,64, 1,05)		
Duración de la erehospitalización en días	5	791			-8,26 (-15,51, -1,01)
2.- ESTADO MENTAL					
General al final del tratamiento (PANSS, BPRS, CPRS)	13	1.356		-0,27 (-0,45, -0,10)	
General tras un año (PANSS, BPRS, CPRS)	10	1.024		-0,40 (-0,65, -0,15)	
3.- SÍNTOMAS ESPECÍFICOS					
Alucinaciones al final del tratamiento (PSYRATS)	7	567		-0,24 (-0,44, -0,04)	
Alucinaciones en el seguimiento (PSYRATS)	6	828		-0,05 (-0,19, 0,10)	
Ideas delirantes al final del tratamiento (PSYRATS)	3	416		0,04 (-0,19, 0,26)	
Ideas delirantes en el seguimiento (PSYRATS)	4	817		0,01 (-0,14, 0,15)	
PANSS positiva hasta 18 meses post-trat.	3	146		-0,51 (-0,84, -0,18)	
Síntomas negativos al final del tratamiento (PANSS, SANS)	9	769		-0,05 (-0,20, 0,09)	
Síntomas negativos hasta 12 meses post trat. (PANSS, SANS)	9	794		-0,16 (-0,30, -0,01)	
Síntomas negativos 12 a 24 meses post trat. (PANSS, SANS)	5	658		-0,38 (-0,68, -0,08)	
4.- INSIGHT					
Al final del tratamiento	5	702		-0,02 (-,035, 0,31)	
7.- FUNCIONAMIENTO SOCIAL (SOFAS, SFS, SBS)					
Al final del tratamiento	6	549		-0,09 (-0,35, 0,18)	
En el seguimiento hasta 12 meses	4	379			
En el seguimiento de 12 a 18 meses	1	90		-0,75 (-1,18, -0,32)	
8.- ABANDONO TEMPRANO DEL ESTUDIO					
Durante el tratamiento	11	1.276	0,80 (0,65, 0,99)		

Tabla 13-1. Metanálisis y revisiones que estudian eficacia de psicoeducación en esquizofrenia

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Características	Resultados
Pekkala E, Merinder L, (2002)	Psicoeducación (PE) en esquizofrenia	Revisión por The Cochrane Collaboration. Ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre PE individual y/o grupal en esquizofrenia u otros trastornos mentales graves	10 estudios	Metanálisis	Descenso significativo del número de recaídas y rehospitalizaciones de los 9 a 18 meses de seguimiento. Posible efecto positivo en el bienestar de la persona. Resto de variables: resultados no concluyentes
NICE, (2009)	Psicoeducación (PE) en esquizofrenia	Revisión de Ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre PE individual y/o grupal en esquizofrenia	21 estudios	Metanálisis	PE no mejora ninguna de las variables estudiadas cuando es comparada con el tratamiento psiquiátrico estándar
Lincoln TM y cols, (2007)	Psicoeducación (PE) en trastornos psicóticos	Ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Dº: esquizofrenia, trast. Esquizoaffectivo, trast.deli-rante, trast.psicótico breve, trast. esquizotípico	18 estudios	Metanálisis	Efecto significativo para recaídas y rehospitalizaciones a los 12 meses postratamiento. Falla en seguimientos más largos. Inclusión de familias más efectiva en reducción de síntomas y recaídas. Efecto de PE sola no significativo
Pitschel-Walz y cols, (2001)	Efecto de las intervenciones familiares en las recaídas y rehospitalizaciones de pacientes esquizofrénicos	Programas de intervención en familiares de pacientes con esquizofrenia	25 estudios	Metanálisis	Reducción 20 % de la tasa de recaídas si los familiares son incluidos en el tratamiento. Si las intervenciones duran más tres meses, el efecto es especialmente marcado. Resultados similares entre distintos tipos de intervenciones familiares. Soporte psicosocial y farmacológico claramente superior al farmacológico solo. Intervenciones psicoeducativas son esenciales para el tratamiento de la esquizofrenia
Merinder LB, (2000)	Educación en esquizofrenia: una revisión	Investigación en la literatura (medline, Excerpta Medica, Psychlit and Cinahl). Ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con esquizofrenia	7 estudios de categoría A 4 estudios de categoría B 8 estudios de categoría C	Revisión	El conocimiento y la adherencia al tratamiento pueden mejorar con las intervenciones educativas. Unos pocos estudios informan de que las recaídas y la sintomatología también pueden verse favorecidas

.../...

.../...

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Características	Resultados
Mueser KT y cols, (2002)	Manejo de la enfermedad y recuperación: una revisión de la literatura	Revisión de 40 estudios controlados y aleatorizados sobre manejo de la enfermedad en personas con enfermedad mental grave	40 estudios	Revisión	La psicoeducación mejora el conocimiento de la enfermedad; técnicas conductuales ayudan a la toma adecuada de medicación; programas de prevención de recaídas reducen las recaídas y rehospitalizaciones; estrategias de afrontamiento disminuyen la severidad de síntomas persistentes

Tabla 14-1. Estudios de eficacia del Tratamiento Asertivo Comunitario (TAC)

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración del tratamiento	Resultados
Sytema S, Wunderink L, (2007)	Tratamiento asertivo comunitario (TAC) en los países bajos	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Pacientes enfermedad mental grave de larga evolución. Comparación entre TAC y cuidado estándar	118 pacientes		El TAC es significativamente mejor que el tratamiento estándar en mantener el contacto con los pacientes pero no en reducir los días de hospitalización. No diferencias en otras variables. Resultados similares a los encontrados en el Reino Unido, donde no se obtienen los hallazgos de los estudios americanos
Phillips S, Burns B et al, (2001)	Tratamiento asertivo comunitario en la práctica habitual	Revisión de la literatura. Descripción del TAC y discusión de cuestiones relacionadas con su implementación			Demostración a lo largo de 30 años de que el TAC es efectivo en reducir hospitalización, aumentar la estabilización en el hogar y mejorar la calidad de vida en pacientes gravemente enfermos y refractarios. No más caro que el cuidado tradicional
Rosenheck R, Dennis D, (2001)	Tratamiento asertivo comunitario limitado en el tiempo para pacientes indigentes con trastornos mentales severos	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Evaluación de cambios en el estado mental y uso de servicios asociados al uso limitado de TAC. Diagnósticos: depresión mayor, esquizofrenia, otras psicosis, trastornos de personalidad, trastorno bipolar y trastornos de ansiedad	1.617	Seguimiento a los 3, 12 y 18 meses	Pacientes indigentes con enfermedad mental grave pueden ser selectivamente dados de alta del TAC o transferidos desde el TAC a otros servicios sin la consiguiente pérdida de la ganancia obtenida durante el tratamiento en el estado mental, abuso de sustancias, empleo y hogar

Tabla 14-2. Estudios coste eficacia del Tratamiento asertivo comunitario

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración del tratamiento	Resultados
Latimer EA, (1999)	Impactos económicos del TAC: una revisión de la literatura	Revisión de la literatura de 19 estudios aleatorizados y 15 estudios no aleatorizados sobre el TAC	34 estudios		El mayor beneficio del TAC en los costes es debido a la reducción del uso hospitalario. Esta ventaja irá desapareciendo con los distintos sistemas de cuidados. La primera justificación para el uso del TAC deberán de ser los beneficios clínicos
Lehman AF et al, (1999)	Coste-efectividad del TAC en enfermos mentales graves sin techo	Ensayo clínico, controlado y aleatorizado. Comparación del TAC con el cuidado estandar	152 pacientes	Valoración tras un año de intervención	Costes de TAC significativamente más bajos para días de estancia hospitalaria y uso de urgencias y significativamente más altos para consultas ambulatorias y tratamiento de abuso de sustancias. Disminución del cociente coste-efectividad para pacientes sin techo y con enfermedad mental grave
Salkever D, Domino ME et al, (1999)	Tratamiento asertivo comunitario para pacientes con enfermedad mental grave: el efecto en el uso del Hospital y en los costes	Ensayo clínico aleatorizado. Comparación entre dos programas de TAC y el cuidado estandar	144 pacientes	Seguimiento de 18 meses	40% menos de probabilidad de ser hospitalizados durante el periodo de seguimiento. Efecto más fuerte para pacientes mayores. Menor ratio cliente/staff redujo el riesgo de hospitalización. El TAC reduce significativamente la hospitalización pero el tamaño del efecto varía con las características del paciente y del programa

Tabla 14-3. Estudios con Tratamiento Asertivo Comunitario

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración del tratamiento	Resultados
Holloway F, Carson J, (1998)	Manejo de casos intensivos (MCI) para la enfermedad mental grave	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Comparación del manejo de casos intensivos con el cuidado comunitario estandar	70 pacientes	Seguimiento a los 9 y 18 meses	No diferencias en la sintomatología, comportamiento ni funcionamiento social. MCI superior en mejorar la calidad de vida , la satisfacción de los pacientes y en mantener el contacto con ellos
Marshall M, Lockwood A, (1998)	Tratamiento asertivo comunitario (TAC) para individuos con trastornos mentales severos	Revisión Cochrane database Review. Ensayos clínicos controlados y aleatorizados	17 estudios		El PACT es clínicamente efectivo en el manejo de individuos con enfermedad mental grave en la comunidad. Si es correctamente utilizado (enfermos graves), reduce sustancialmente los costes hospitalarios a la vez que mejora la evolución y satisfacción del paciente
Mueser KT et al, (1998)	Modelos de atención comunitaria para enfermos mentales graves	Descripción de distintos modelos de atención comunitaria y revisión de estudios de la literatura en manejo de casos	75 estudios La mayoría de tratamiento asertivo comunitario (TAC) y manejo intensivo de casos (MIC)		El TAC y el MIC reducen el tiempo de hospitalización y mejoran la estabilización en el hogar, especialmente entre pacientes muy consumidores de los servicios. Efecto moderado en mejorar la sintomatología y calidad de vida del paciente. Poco efecto en funcionamiento social y vocacional. Resultados de otros cuidados comunitarios son inconclusos
Teague, (1998)	Fidelidad de un programa de TAC: desarrollo y uso de una medida				

Tabla 14-4. Estudios con Tratamiento Asertivo Comunitario

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración del tratamiento	Resultados
Lehman AF, Dixon LB, (1997)	Tratamiento asertivo comunitario para pacientes indigentes con enfermedad mental grave	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	152 pacientes	Seguimiento a 12 meses	Menos días de hospitalización, menos visitas a urgencias y más consultas psiquiátricas ambulatorias. Más días en la comunidad, percepción de mejoría de síntomas, satisfacción con la vida y percepción de salud
Wolff N, Helminiak TW et al, (1997)	Evaluación coste-efectividad de tres aproximaciones al manejo de casos para pacientes indigentes con enfermedad mental grave	Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Dº: enfermedad grave del eje I, como esquizofrenia (DSMIII). Tres grupos de tratamiento (TAC solo, TAC junto con trabajadores de la comunidad y manejo de casos)	85 pacientes	Seguimiento a 18 meses	Pacientes asignados a los grupos de TAC, más contactos con sus programas de tratamiento, mayor reducción de sintomatología, mayor satisfacción con su tratamiento. No diferencias significativas en los costes. El TAC superior en coste-efectividad que el manejo de casos
Burns BJ, Santos AB, (1995)	Tratamiento asertivo comunitario: una actualización	Revisión de ensayos clínicos controlados, aleatorizados entre 1990 y 1994. Enfermos mentales graves			Efectos positivos del TAC consistentes en días de hospitalización y satisfacción del paciente y familiares. Efectos sobre el funcionamiento general cuestionado; necesidad de intervenciones más específicas

Tabla 14-5. Estudios con Terapia Asertivo Comunitaria

Autores	Estudio	Características	Tamaño de la muestra	Duración del tratamiento	Resultados
Scott JE, Dixon LB, (1995)	Tratamiento asertivo comunitario y manejo de casos en esquizofrenia				El TAC reduce la hospitalización y aumenta el uso de los servicios de salud mental comunitaria con un coste equivalente o reducido. El impacto de los modelos de manejo de casos, menos consistente. Programas de manejo de casos intensivo reduce hospitalización
McGrew JH, Bond GR et al, (1994)	Midiendo la fidelidad de implantación de un modelo de programa de TAC	Valoración de dos estudios realizados por expertos	Estudio 1: valoración de 73 elementos críticos para un programa de TAC Estudio 2: valoración de 17 ítems		Estudio 1: acuerdo entre expertos alto ($r= 0,98$) Estudio 2: consistencia interna entre 0,50 y 0,72, con 0,81 fiabilidad para la escala total. En 18 programas de TAC la fidelidad fue asociada a medidas de reducción de días de hospitalización
Taube CA, Morlock L et al, (1990)	Nuevas direcciones en la investigación del TAC	Revisión de la literatura			El TAC es muy efectivo en reducir hospitalización en enfermos mentales crónicos. Sin embargo, más costosos que los tratamientos tradicionales ambulatorios y el impacto en otras áreas del paciente no está claro
Stein LI, Test MA, (1980)	Alternativas al tratamiento hospitalario	Estudio prospectivo, controlado		14 meses	Los programas comunitarios reducen la hospitalización y aumentan la estancia en la comunidad y ajuste del paciente

Tabla 15-1. Metanálisis sobre rehabilitación neuropsicológica en la esquizofrenia

McGrath y Hayes, 2000	Pilling y cols, 2002	Twanley y cols, 2003	Krabbendam y Aleman, 2003	McGurk y cols, 2007	NICE, 2009
	Wagner, 1968			Wagner, 1968	
				Wagner, 1968	
				Wagner, 1968	
	Meichenbaum & Cameron, 1973			Meichenbaum & Cameron, 1973	
	Benedict & Harris, 1989			Benedict & Harris, 1989	
	Olbrich & Mussgay, 1990		Olbrich & Mussgay, 1990	Olbrich & Mussgay, 1990	
	Hermanutz y cols, 1991		Hermanutz y cols, 1991	Hermanutz & Gestrich, 1991	
	Brown y cols, 1993				
	Benedict y cols, 1994		Benedict y cols, 1994	Benedict y cols, 1994	
	Burda y cols, 1994		Burda y cols, 1994	Burda y cols, 1994	
	Corrigan y cols, 1995				
Trompkins y cols, 1995	Trompkins y cols, 1995				
	Field y cols, 1997		Field y cols, 1997	Field y cols, 1997	
Medalia y cols, 1998	Medalia y cols, 1998		Medalia y cols, 1998	Medalia y cols, 1998	Medalia y cols, 1998
	Spaulding y cols, 1999		Spaulding y cols, 1999	Spaulding y cols, 1999	Spaulding y cols, 1999
Wykes y cols, 1999	Wykes y cols, 1999		Wykes y cols, 1999	Wykes y cols, 1999	Wykes y cols, 1999
				Medalia y cols, 2000	Medalia y cols, 2000
	Medalia y cols, 2000		Medalia y cols, 2000	Medalia y cols, 2000	
	Velligan y cols, 2000				Velligan y cols, 2000
			Bellack y cols, 2001		
					Hadaslidor, 2001

.../...

.../...

McGrath y Hayes, 2000	Pilling y cols, 2002	Twanley y cols, 2003	Krabbendam y Aleman, 2003	McGurky y cols, 2007	NICE, 2009
	Bell y cols, 2001	Bell y cols, 2001	Bell y cols, 2001	Bell y cols, 2001	Velligan y cols, 2002
				Bell y cols, 2003	
				Fiszdon y cols, 2004	
				Fiszdon y cols, 2005	
			Van der Gaag y cols, 2001	Van der Gaag y cols, 2002	Van der Gaag y cols, 2002
	Belluci y cols, 2003			Belluci y cols, 2002	Belluci y cols, 2002
				López-Luengo & Vázquez, 2003	
				Hogarty y cols, 2004	Hogarty y cols, 2004
				Ueland & Rund, 2004 y 2005	
				McGurky y cols, 2005	
				Sartory y cols, 2005	
				Silverstein y cols, 2005	Silverstein y cols, 2005
				Vauth y cols, 2005	
				Penadés y cols, 2006	Penadés y cols, 2006
					Wykes, 2007 AyB
					Twanley y cols, 2008
					Velligan y cols, 2008 AyB

Tabla 15-2. Resultados cognitivos, sobre síntomas y funcionalidad. McGurk y cols, 2007

Dominio cognitivo	SMD	IC 95%
Cognición global	0,41	0,29, 0,52
Atención vigilada	0,41	0,25, 0,57
Velocidad de procesamiento	0,48	0,28, 0,69
Memoria de trabajo verbal	0,52	0,33, 0,72
Memoria y aprendizaje verbal	0,39	0,20, 0,58
Memoria y aprendizaje visual	0,09	-0,26, 0,43
Resolución de problemas y razonamiento	0,47	0,30, 0,64
Cognición social	0,54	0,22, 0,88
Síntomas	0,28	0,13, 0,43
Funcionamiento	0,35	0,07, 0,62

Tabla 15-3. Resultados cognitivos en el seguimiento. NICE, 2009

Dominio cognitivo	SMD	IC 95%
Cognición global	-0,57	-0,94, -0,21
Velocidad de procesamiento	-0,47	-0,98, 0,04
Razonamiento y resolución de problemas	-0,73	-1,34, -0,12
Aprendizaje visual y memoria	-1,19	-1,86, -0,52
Memoria de trabajo verbal	-0,58	-1,19, 0,02
Aprendizaje verbal y memoria	-1,24	-3,06, 0,57

Tabla 16-1. Estudios metanalíticos en psicoterapia psicoanalítica y psicodinámica

Malmberg y cols, 2001	NICE, 2009
O'Brien, 1972	O'Brien, 1972
May y cols, 1976	
Karon y cols, 1981	
Gunderson y cols, 1984	Gunderson y cols, 1984
	Durham y cols, 2003

Tabla 16-2. Psicoterapia psicodinámica individual vs medicación (Malmberg y cols, 2001)

Media de resultado	Número de estudios	Tamaño	Método estadístico	Efecto (IC95%)
Suicidio durante 3 años	1	94	RR	0,52 (0,05-5,56)
No poder recibir el alta	1	94	RR	8,35 (2,03-34,3)
Alcanzar el mejor nivel de salud (MHSS)	1	92	MD	5,80 (1,61-9,99)
Tratamiento no considerado efectivo	1	92	RR	16,36 (2,25-118,81)
Reingresos hospitalarios	1	24	RR	0,63 (0,29-1,36)
Abandono temprano del estudio	1	94	RR	1,04 (0,28-3,93)

Tabla 16-3. Psicoterapia psicodinámica individual más medicación vs medicación (Malmberg y cols, 2001)

Media de resultado	Número de estudios	Tamaño	Método estadístico	Efecto (IC95%)
Suicidio durante 3 años	1	92	RR	0,16 (0,01-20,93)
No poder recibir el alta	1	92	RR	1,09 (0,16-7,42)
Alcanzar el mejor nivel de salud (MHSS)	1	90	MD	-0,80 (-5,35-3,75)
Tratamiento no considerado efectivo	1	92	RR	2,18 (0,20-23,23)
Reingresos hospitalarios	1	24	RR	1,0 (0,39-2,58)
Abandono temprano del estudio	1	92	RR	0,82 (0,19-3,45)

Tabla 16-4. Psicoterapia psicodinámica orientada al insight vs psicoterapia orientada a la realidad (Malmberg y cols, 2001)

Media de resultado	Número de estudios	Tamaño	Método estadístico	Efecto (IC95%)
No ser capaz de hacer tareas domésticas	1	164	RR	1,13 (0,99-1,29)
No ser capaz de disfrutar de una relación	1	164	RR	1,08 (0,96-1,21)
No ser capaz de ser autónomo	1	164	RR	1,05 (0,90-1,23)
Reingreso hospitalario	1	164	RR	1,20 (0,93-1,56)
Abandono temprano del estudio (24 meses)	1	164	RR	0,54 (0,44-0,67)

Tabla 16-5. Psicoterapia psicodinámica individual vs psicoterapia de grupo (Malmberg y cols, 2001)

Media de resultado	Número de estudios	Tamaño	Método estadístico	Efecto (IC95%)
Reingreso hospitalario a los 24 meses	1	100	RR	1,16 (0,72-1,86)
Sin mejoría a los 24 meses	1	100	RR	1,27 (0,96-1,67)
Dado de alta de la terapia a los 24 meses	1	100	RR	0,60 (0,33-1,09)
Permanecer en terapia a los 24 meses	1	100	RR	0,56 (0,20-1,54)

Tabla 16-6. Psicoterapia psicodinámica individual más medicación vs psicoterapia psicodinámica individual (Malmberg y cols, 2001)

Media de resultado	Número de estudios	Tamaño	Método estadístico	Efecto (IC95%)
Reingreso hospitalario	1	24	RR	1,0 (0,39-2,58)

Tabla 16-7. Terapias psicoanalíticas y psicodinámicas vs cualquier control (NICE, 2009)

Media de resultado	Número de estudios	Tamaño	Método estadístico	Efecto (IC95%)
Suicidio hace 3 años	1	92	RR	0,16 (0,01-2,39)
No poder recibir el alta	1	92	RR	1,09 (0,16-7,42)
PANSS/BPRS al final del tto,	1	38	SMD	0,27 (-0,37a0,91)
PANSS/BPRS a los 3 meses de seguim,	1	36	SMD	0,26 (-0,39a0,92)
Medidas continuas - PSYRATS (más bajo = mejor)				
PSYRATS-delirios al final del tto,	1	38	SMD	0,03 (-0,6a0,67)
PSYRATS-delirios a los 3 meses de seguimiento	1	37	SMD	0,23 (-0,88a,41)
PSYRATS-alucinaciones al final del tratamiento	1	38	SMD	0,11 (-0,53a0,74)
PSYRATS-alucinaciones a los 3 meses de seguimiento	1	37	SMD	0,07 (-0,58a0,71)

Tabla 17-1. Metanálisis sobre la eficacia de las arteterapias en la esquizofrenia

Gold y cols, 2007	Ruddy y Milnes, 2005	Xia y Grant, 2009	Nice, 2009
	Green, 1987		Green, 1987
Tang, 1994			
Yang, 1998			Yang, 1998
	Richardson, 2002		
Ulrich, 2004			
Maratos, 2004			
			Talwar, 2006
		Rohricht, 2006	Rohricht, 2006
			Richardson, 2007
			Ulrich, 2007

Tabla 17-2. Musicoterapia frente a cuidados estándar (Gold y cols, 2005)

Media de resultado	Número de estudios	Tamaño	Método estadístico	Efecto (IC95%)
Estado global	1	72	RR	0,10 (0,03, 0,31)
Estado mental (PANSS)	1	69	SD	-0,36 (-0,84, 0,12)
Estado mental (PANSS) (<20ses.)	1	69	SD	-0,36 (-0,84, 0,12)
Estado mental (BPRS)	1	70	SD	-1,25 (-1,77, -0,73)
Estado mental (BPRS) (>20ses.)	1	70	SD	-1,25 (-1,77, -0,73)
Estado mental (SANS)	3	180	SD	-0,86 (-1,17, -0,55)
Estado mental (SANS) (>20ses.)	1	110	SD	-0,79 (-1,19, -0,40)
Estado mental (SANS) (<20ses.)	2	70	SD	-0,97 (-1,47, -0,47)
Funcionamiento social	1	70	SD	-0,87 (-1,27, -0,28)
Funcionamiento social (>20ses.)	1	70	SD	-0,78 (-1,27, -0,28)

Tabla 17-3. Comparación de las arteterapias frente a los cuidados estándar (NICE, 2009)

Media de resultado	Número de estudios	Tamaño	Método estadístico	Efecto (IC95%)
Estado global al final del tto. (PANSS)	4	267	SMD	-0,49 (-0,98, 0,01)
Estado global en seguimiento (PANSS)	2	67	SMD	-0,36 (0,84, 0,12)
Síntomas positivos al final del tto.	2	124	SMD	0,06 (-0,67, 0,79)
Síntomas positivos en el seguimiento	1	27	SMD	0,50 (-0,28, 1,27)
Síntomas negativos al final del tto.	5	294	SMD	-0,59 (-0,83, -0,36)
Síntomas negativos en el seguimiento	2	67	SMD	-0,77 (-1,27, -0,26)

